POLYMERE MIT ENZYMANALOGEM AUFBAU

UNTERSUCHUNGEN ZUM EINFLUSS EINER B-N-WECHSELWIRKUNG AUF DIE VERESTERUNG VON AMINOBORONSÄUREN

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Reiner Grotstollen
aus Duisburg

1981

1982

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538105_0014

POLYMERE MIT ENZYMANALOGEM AUFBAU

UNTERSUCHUNGEN ZUM EINFLUß EINER B-N-WECHSELWIRKUNG AUF DIE VERESTERUNG VON AMINOBORONSÄUREN

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

zur

Erlangung des Doktorgrades der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Reiner Grotstollen

aus Duisburg

1981

Angefertigt mit Genehmigung der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen-Fakultät
der Universität Düsseldorf

1. Berichterstatter: Prof. Dr. G. Wulff
2. Berichterstatter: Prof. Dr. H.D. Martin

Tag der mündlichen Prüfung: 15. 2. 1982

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit vom April 1978 bis Oktober 1979 am Institut für Organische Chemie und Biochemie der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn und von November 1979 bis September 1981 am Institut für Organische Chemie II unter Leitung von Herrn Professor Dr. G. Wulff angefertigt.

Meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. G. Wulff, danke ich für die wertvollen Ratschläge und für seine großzügige Unterstützung meiner Arbeit.

INHALTSVERZEICHNIS

I. EINLEITUNG 1

II. THEORETISCHER TEIL 13

1. Darstellung und NMR-spektroskopische Untersuchung von 2-(Aminomethyl)-phenylboronaten 13

2. Darstellung polymerisierbarer Vinylderivate der 2-(Aminomethyl)-phenylboronate, Polymerisation und chromatographische Untersuchungen der Polymeren 37

3. Affinitätschromatographische Untersuchungen und Bestimmung von Dissoziationskonstanten 59

4. Nachweis eines intermolekularen Esteraustausches 69

5. Untersuchungen zum Reaktionsmechanismus 76

III. ZUSAMMENFASSUNG 93

IV. EXPERIMENTELLER TEIL 96

1. Allgemeines 96

1.1 Apparatives 96

1.2 Lösungsmittel 97

1.3 Ausgangssubstanzen 97

2. Präparative Arbeiten 98

3. Darstellung der Polymere 124

4. Bestimmung der Quellung und der inneren Oberfläche 125

5. Messung der Abspaltkinetik 127

6. Chromatographische Untersuchungen mit 4-Nitrophenylmannosid 128

7. Absorbtionsisotherme 133

8. Affinitätschromatographie und Dissoziationskonstante 133

9. Esteraustausch 134

V. LITERATURVERZEICHNIS 136

I. EINLEITUNG

Die Effektivität von Enzymen als Katalysatoren der lebenden Zelle bleibt auch nach der erstmaligen Kristallisation von Urease durch Summer im Jahre 1926 eine große Herausforderung für Chemiker und Biochemiker. Man hat zwar in den letzten Jahren eindrucksvolle Fortschritte bei der Erforschung der Struktur und Funktion von Enzymen gemacht, ist aber vom Verstehen diffiziler Feinheiten, die die Grundlage der biologischen Aktivität bilden, noch weit entfernt. So gestattete hauptsächlich die Röntgenstrukturanalyse kristalliner Derivate eine vollständige Aufklärung der Tertiärstruktur im Grundzustand.

Enzyme sind Makromoleküle aus peptidisch verknüpften Aminosäuren und besitzen eine Primär-, Sekundär-, Tertiär- und Quartärstruktur. Sie katalysieren wirkungsspezifisch - eine Eigenschaft, die zur Grundlage ihrer Klassifizierung gemacht wurde - das heißt, es wird nur eine von mehreren thermodynamisch möglichen Umwandlungen bewirkt. So wird zum Beispiel eine Aminosäure durch die Aminosäureoxidase oxidativ desaminiert, während zur Kohlendioxid-Abspaltung ein anderes Enzym, die Decarboxylase, notwendig ist. Es soll aber nicht jede der verschiedenen Aminosäuren, um bei diesem Beispiel zu bleiben, am gleichen Ort abreagieren, und so hat sich im Laufe der Evolution eine Substratspezifität entwickelt.

Besonders auffallend ist die hohe Selektivität der Enzyme gegenüber Stereoisomeren. Wie kann nun ein biologischer Rezeptor ein Substratmolekül aus einer großen Anzahl anderer Moleküle in seiner Umgebung erkennen? Das Auswahlvermögen beruht auf einer opti-

malen Komplementarität zwischen Substrat und Rezeptor und auf einer minimalen Anzahl von Wechselwirkungen, die zur Erkennung notwendig sind. Die Wechselwirkungen sind elektrostatische, sterische, hydrophobe, Donor-Akzeptor und Wasserstoffbrückenbindungen. Der Erkennungsvorgang ist kein einfaches sterisches Ineinanderpassen sondern eine spezifische "Schlüssel-Schloß"-Beziehung, die durch die räumliche Anordnung der Haft- und Erkennungsstellen in einem Hohlraum oder einer Spalte des Enzyms zustande kommt. Dabei nimmt man an, daß der Bindungsvorgang zu einem Enzym-Substrat-Komplex mit einer mittleren Lebensdauer von ∿ 1 msec schon ein wesentlicher Beitrag zur Katalyse ist[1].

Abb. 1

Abb. 1 symbolisiert das aktive Zentrum eines flexiblen Enzyms, welches das Substrat (S) bindet, dabei kurzzeitig rigide wird, um anschließend im flexiblen Zustand das Produkt (P) wieder freizugeben.

Es hat nun nicht an Versuchen gefehlt, diese Komplexierungs- / Dekomplexierungsstufen an besonders einfachen niedermolekularen Modellmolekülen zu imitieren, um sie so besser studieren zu können.

So bietet das aus 6 Glucopyranosid-Einheiten aufgebaute α-Cyclo-

dextrin gerade einem Benzolring Platz[2]. Im Modell dient dieser lipophile Hohlraum dazu, den lipophilen Teil eines Substratmoleküls zu binden. Katalytische Stellen lassen sich durch Derivatisierung der Hydroxylgruppen an den beiden Enden des Cyclodextrinschlauches einbauen[3]. Eine zusätzliche Überbrückung einer Öffnung des Zylinders ("Capped Cyclodextrin")[4] macht aus dem hydrophoben Kanal eine hydrophobe Nische, wodurch die Wirt-Gast-Wechselwirkung noch verstärkt wird[5]. Ähnlich wirken auch Tetraazacyclophane als Rezeptor für lipophile Gäste[6].

Optisch aktive Kronenether wie das axial-chirale β,β-disubstituierte α,α-Binaphthylderivat sind besonders im Arbeitskreis von D.J. Cram entwickelt worden[7]. Diese Binaphthylderivate sind konfigurationsstabil, da die Rotation um die Binaphthylachse sterisch gehindert ist und können somit zur Racemattrennung benutzt werden.

Die Selektivität der Enantiomerenbindung durch den Rezeptor beruht auf seiner sterischen Anordnung und auf seiner optimalen Möglichkeit für Wasserstoffbrückenbindungen.

Wird ein chiraler Kronenether an Trägerharze (vernetztes Polystyrol) gebunden, so lassen sich durch die multiplikative Verteilung in der Flüssigchromatographie sehr hohe Trennfaktoren zwischen 1,4 und 26! erreichen[8].

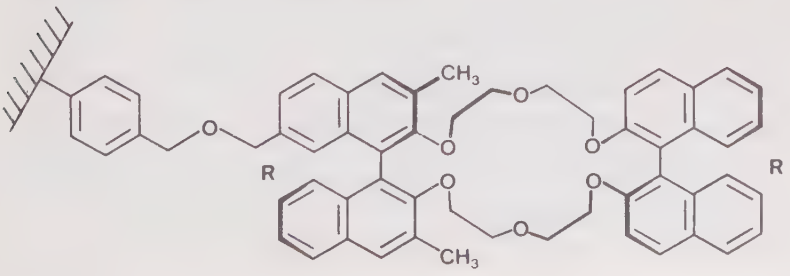


Abb. 2

Der Trennfaktor ist definiert als Quotient der Nettoretentionsvolumina beider Enantiomere.

Es soll aber nicht verschwiegen werden, daß es oft sehr schwierig ist, die freien Kronenetherliganden in optisch reiner Form zu isolieren. So bediente sich J.F. Stoddart et al. des Vorzugs chiraler Naturstoffe, indem er ausgehend von L-Weinsäure optisch einheitliche Ringgerüste synthetisierte[9].

Generell sind die verschiedenen Verfahren der Racemattrennung heute ein wichtiges Forschungsgebiet, denn für die große Anzahl unterschiedlicher Substanzklassen lassen sich keine einfachen standardisierten Verfahren entwickeln. Man sollte versuchen, aus ökologischen Gründen Racemate gar nicht erst entstehen zu lassen, sondern durch chiral ökonomische Methoden nur das gewünschte Enantiomer zu synthetisieren. Solche Methoden sind: Verwendung des "Chiral Pool", mikrobiologische Methoden und die Asymmetrische Synthese. Am letztgenannten Beispiel sieht man, daß trotz großer Anstrengungen in der Forschung man heute einfach noch nicht so weit ist, beliebige polyfunktionalisierte Verbindungen, die zahlreiche Chiralitätszentren enthalten, stereoselektiv aufzubauen.

Die Verwendung reiner Enantiomere ist besonders bei Pharmaka wichtig, seit man erkannt hat, daß die biologische Aktivität der beiden Antipoden völlig verschieden sein kann. So besitzt nur das (S)-(-)-Thalidomid (Racemat = Contergan®) teratogene Eigenschaften, während das (R)-(+)-Thalidomid selbst bei hoher Dosierung keine Mißbildungen hervorruft.

Seit den Arbeiten von L. Pasteur[10] aus dem Jahre 1848, dem zum ersten Mal eine Racemattrennung gelang, sind eine Reihe weiterer Methoden entwickelt worden:

- Spontane Kristallisation; dieses selten durchgeführte Verfahren macht sich die makroskopisch unterschiedlichen Kristalle zunutze, die mechanisch voneinander getrennt werden müssen. Es kann aber auch eine Antipode selektiv kristallisieren.
- Spaltung über Einschlußverbindungen; dieses Verfahren beschränkt sich auf Verbindungen, die mit Harnstoff oder ähnlichen Verbindungen, Einschlußverbindungen (Clathrate) bilden können.
- Biochemische Racematspaltung, eine Methode, die sich die schon erwähnte Stereospezifität von Enzymen zunutze macht. Sie hat allerdings oft den Nachteil, nur einen Antipoden zu liefern, der nicht in der Natur vorkommt.
- Spaltung über Diastereomere, welches heute ein wichtiges und variantenreiches Verfahren darstellt. Das Racemat wird mit einem optisch aktiven Hilfsstoff umgesetzt, und die so erhaltenen Diastereomere, die sich in ihren physikalischen Eigenschaften unterscheiden, werden getrennt. Eine Bedingung für diese Methode ist eine einfache Wiedergewinnung der Enantiomere nach erfolgter Diastereomerentrennung.

Genau das ist der Fall bei einer direkten chromatographischen Trennung, da der eine Partner des Komplexes Bestandteil des Säulenmaterials ist. Durch reversible Adsorption an den chiralen Adsorbentien entstehen unterschiedlich stabile diastereomere Komplexe, wodurch eine unterschiedliche Wanderungsgeschwindigkeit beider Enantiomere und somit eine Trennung hervorgerufen wird. So trennte G. Blaschke et al.[11] racemische Mandelsäure an op-

tisch aktiven Polymethacrylamiden. Dabei ist allerdings zu beachten, daß die Trennwirkung polymerer Adsorbentien stark vom Syntheseverfahren abhängt. Sie wird durch die Polymerisationsbedingungen, den Emulgator und durch Lösungsmittel- und Vernetzerkonzentration stark beeinflußt. Durch vergleichende Versuche mit unterschiedlichen Adsorbentien schließt man die Wechselwirkung einzelner optisch aktiver Reste des Polymers mit den Enantiomeren als Ursache der Racemattrennung aus. Man nimmt an, daß die Trennung durch unterschiedliche Einpassung der Enantiomere in chirale Hohlräume der Polymerkette zustande kommt. Auch das schon erwähnte Thalidomid sowie eine Reihe weiterer Arzneistoffe wie das Psychopharmakon Oxazepam (Adumbran®) wurden an Polyamid chromatographisch vollständig getrennt. G. Hesse et al.[12] beschreiben die Trennung an mikrokristallinem Cellulosetriacetat. Dabei ist es wichtig, daß die Cellulose in Benzolsuspension heterogen acetyliert wird, wobei die Faserstruktur mit kristallinen Bereichen erhalten bleibt. Das racemische Substrat hat eine unterschiedliche Affinität zu den chiralen Hohlräumen, und es kommt so zu einer Trennung. Beispiele für die erfolgreiche Anwendung dieser Inclusionschromatographie sind die Auftrennung von Hexobarbital (Evipan®) aus dem Bereich der Arzneistoffe und die Racematspaltung chiraler Diaziridine durch A. Mannschreck et al.[13].

Aber auch bei einer normalen Papierchromatographie sind Auftrennungen racemischer Aminosäuren[14] an der optisch aktiven Cellulose des Papiers beobachtet worden. H. Musso et al. berichten über die Auftrennung von Biphenylderivaten an Stärke[15].

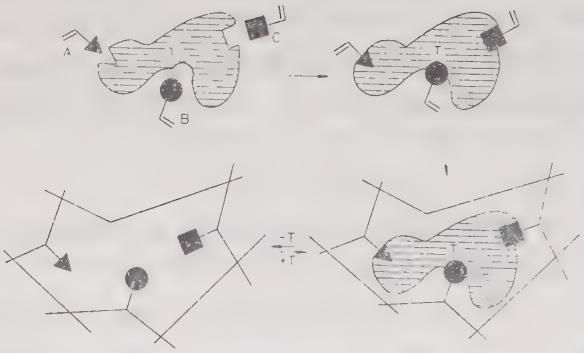
Über eine andere Art Aminosäure-Racemate zu trennen, berichten V.A. Davankov et al.[16]. Aminosäuren bilden in wäßriger Lösung

mit Cu^{2+}-Ionen Chelatkomplexe. Wird nun ein optisch aktiver Ligand kovalent an ein Trägerharz gebunden, so ergibt sich mit einer freien Aminosäure und einem Cu^{2+}-Ion ein Komplex. Durch die unterschiedliche Stabilität der diastereomeren Chelatkomplexe läßt sich auf chromatographischem Wege eine sehr gute Trennung erreichen.

Ein völlig neues Trennprinzip zur Racematspaltung erschlossen die Untersuchungen von G. Wulff et al.[17a-k,18,19]. Bei vielen der geschilderten Trennverfahren beruhte die Spaltung von Enantiomeren auf der Wechselwirkung mit niedermolekularen chiralen Rezeptoren. Hier jedoch ist es das starre Polymergerüst an sich, das durch seine Hohlräume mit definierter Stereochemie eine unterschiedliche Affinität zu den Enantiomeren hat. Vorläufer dieser organischen Polymere sind die spezifisch adsorbierenden Silicagele von H. Bartels und H. Erlenmeyer auf dem anorganischen Gebiet[20]. Dargestellt wurden diese Gele durch Ausfällung von Silicagel aus einer Wasserglas-Lösung, in der die prägende Substanz vorhanden war. Nach deren Extraktion verblieben asymmetrische Hohlräume im Gel, welche anschließend in der Lage waren mit dem Antipoden, der als Matrize gedient hatte, stärkere Wechselwirkungen einzugehen. Eingesetzt wurden zum Beispiel (+)(-)-N-Methyl-3-methoxy-morphinan und (+)(-)-Nicotin, aber ein praktischer Nutzen konnte aus diesen Untersuchungen nicht gezogen werden, da die erzielten Trennleistungen nicht ausreichten.

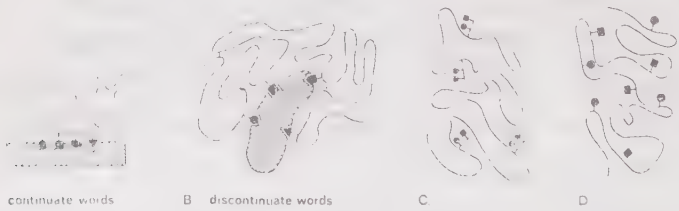
Der Weg von G. Wulff ist folgender: Zur Erzielung eines spezifischen Hohlraumes mit definiert angeordneten Haftgruppen, werden diese als polymerisierbare Vinylderivate an ein geeignetes Matri-

zenmolekül gebunden.



17h)
Abb. 3

Abb. 3 verdeutlicht diesen Vorgang. Das Monomer wird dann unter stark vernetzenden Bedingungen mit Styrol und Divinylbenzol radikalisch copolymerisiert, so daß nach Abspaltung der Matrize aus dem Polymer Hohlräume zurückbleiben, welche die Haftgruppen in einer durch die Matrize vorgegebenen Anordnung enthalten.



17e)
Abb. 4

Es wird deutlich - wie auch in Abb. 4 B - daß die für die Spezifität verantwortlichen funktionellen Gruppen an völlig verschiedenen

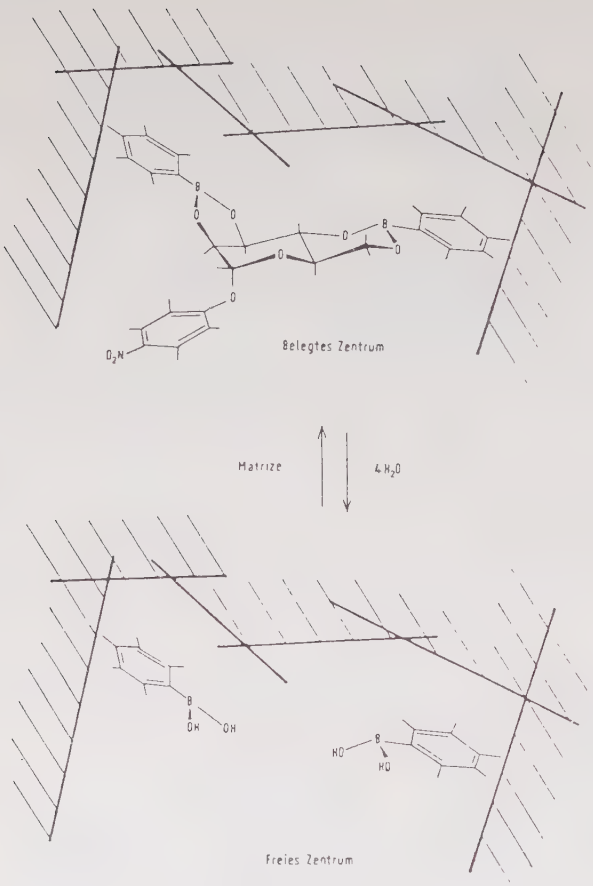
Stellen des Polymers sitzen. Diese Anordnung wird nach R.Schwyzer[21] "discontinuate words" genannt. Da diese Anordnung auch bei Enzymen gegeben ist und diese ebenfalls spezifische Hohlräume haben, werden die erhaltenen Polymere "enzymanalog" genannt. Dabei sollte man sich immer vor Augen halten, daß das Wort "analog" bedeuten soll, es hier nicht mit einem "Enzym-Modell" zu tun zu haben, man also kein spezielles Enzym in seiner katalytischen Funktion kopieren will, obschon der Einbau von katalytisch wirksamen Nachbargruppen als Fernziel geplant ist.

Bei der in Abb. 4A verdeutlichten Möglichkeit der "continuate words", die auch bei einigen Hormonen vorhanden ist, wurden Monomere mit bereits benachbarten funktionellen Gruppen polymerisiert, wodurch allerdings nur eine zweidimensionale Fixierung erreicht wird.

Man kann auch benachbarte funktionelle Gruppen an Seitenketten auf Polymere aufpfropfen oder sie statistisch anordnen (Abb. 4C und D).

In Abb. 5 wird das Verfahren der Matrizenpolymerisation zur Erzeugung enzymanaloger Polymere noch einmal an einem konkreten Beispiel gezeigt.

Die Matrize 4-Nitrophenyl-α-D-mannopyranosid wird mit 4-Vinylboronsäure verestert und unter den erwähnten Bedingungen copolymerisiert. Sie wird dann mit Wasser/Methanol abgespalten und das Polymer mit dem Racemat der Matrize äquilibriert. Man findet eine deutlich bessere Aufnahmefähigkeit für das D-Derivat als für das L-Derivat. Der Trennfaktor, das Verhältnis der Gleichgewichtskonstanten K_D/K_L, liegt im batch-Versuch bei verschiedenen Modellen zwischen $\alpha = 1,2$ und $\alpha = 2,27$.



17g)

Abb. 5

Dies war ein Beispiel für die Haftgruppe Boronsäure, welche aufgrund ihrer guten Bildungseigenschaften und ihrer leichten Hydro'yse sehr gut zur Bindung von Diolen geeignet ist.

Andere untersuchte Haftgruppen sind in Abb. 6 zu sehen.

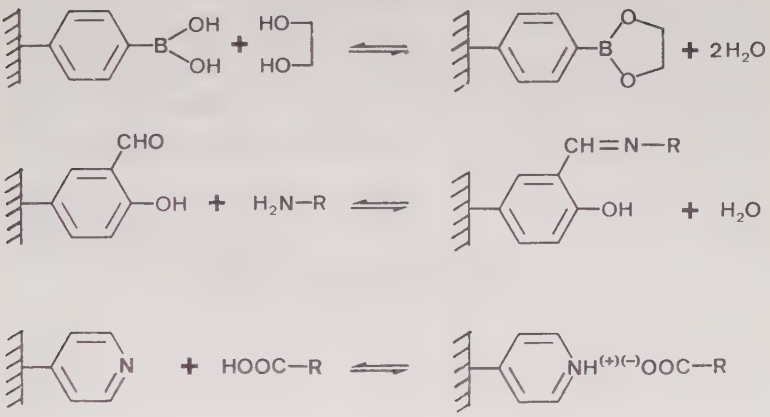


Abb. 6

Eine prinzipielle Unterscheidung der Haftwechselwirkung erfolgt in kovalente und nicht kovalente. Von den kovalenten wurden besonders die von Aldehyden mit Aminen neben den schon erwähnten Boronsäureestern untersucht. Bei den nicht kovalenten wurden charge-transfer-(siehe Abb. 7), hydrophobe und Ionenpaar-Wechselwirkungen näher untersucht.

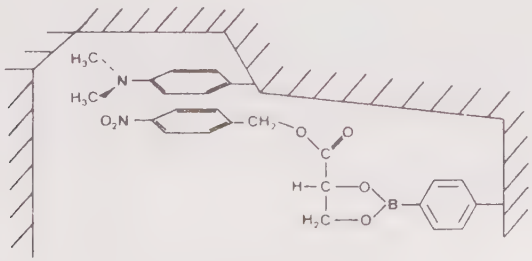


Abb. 7

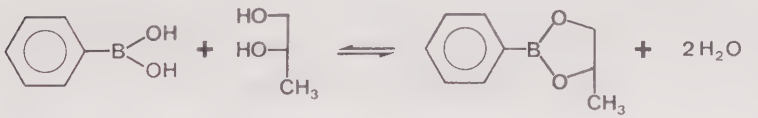
Neuerdings wurden im Arbeitskreis[22] Untersuchungen gemacht, Matrizenmoleküle mit drei Haftgruppen unterschiedlicher Art ins Polymer einzufügen. Damit kann die Spezifität noch einmal erheblich gesteigert werden.

Es soll erwähnt werden, daß inzwischen auch andere Forscher auf dem Gebiet der Matrizen-Polymeren arbeiten. So führte K.J. Shea et al.[23] zwei Benzylalkohole über chirale Säureester stereochemisch definiert in ein hochvernetztes Polymer ein ("template synthesis"). K. Moosbach et al.[24] nahm als Substrat den Farbstoff Rhodanil Blau ("host guest polymerization").

II. THEORETISCHER TEIL

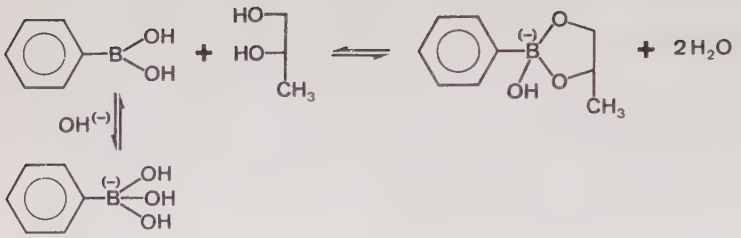
1. Darstellung und NMR-spektroskopische Untersuchung von 2-(Aminomethyl)-phenylboronaten

Bei der Suche nach neuen geeigneten Haftgruppen muß beachtet werden, daß die Bindung Matrize-Haftgruppe während der meist radikalischen Polymerisation stabil sein muß, um eine exakte Prägung des Hohlraumes zu gewährleisten. Nach der Abspaltung jedoch sollte sich die Wechselwirkung Substrat-Haftgruppe von beiden Seiten schnell und reversibel einstellen können und die Gleichgewichtslage sollte günstig sein. Dies ist, wie eingehende Untersuchungen zeigten, bei Boronsäuren, die mit Diolen wechselwirken, der Fall.



(1)

In Abhängigkeit vom Reaktionsmedium erhält man unterschiedliche Produkte. In Gleichung (1) entsteht in organischen Lösungsmitteln der neutrale Ester mit trigonalem Bor. Arbeitet man in wäßriger alkalischer Lösung, so erhält man basische Ester (Gleichung (2)) mit tetraedrisch koordiniertem Bor.
Während für die Gleichung (2) Untersuchungen in der Literatur[24] bekannt sind, wurde (1) erst von C. Jupe mit L-Propandiol als Diolkomponente untersucht[25].



(2)

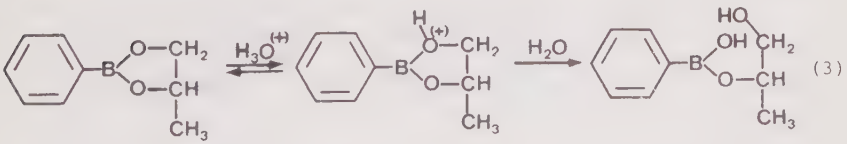
Durch polarometrische- und ^{1}H-NMR-spektroskopische Messungen wurde eine günstige Gleichgewichtskonstante von K= 19,2 Mol·l^{-1} in Dioxan bei 20°C gemessen. Es wurde gezeigt, daß es sich um ein echtes Gleichgewicht handelt, da der angegebene Wert von beiden Seiten erreicht wurde. Zulässig ist die polarometrische Untersuchung nur, wenn eine größere Menge optisch aktiver Zwischenstufen - Halbester, Polyester - auszuschließen ist, was durch die ^{1}H-NMR-spektroskopische Kontrollmessung bewiesen wurde.

Die Temperaturabhängigkeit des Gleichgewichtes war nicht signifikant; so wurde bei 40°C ein Wert von K= 21,3 Mol·l^{-1} in Dioxan gefunden.

Aus der ermittelten Gleichgewichtskonstante geht hervor, daß sich bei äquimolaren Mengen Boronsäure und Diol im Gleichgewicht vorwiegend der Ester bildet. Dies ist besonders im Hinblick auf die Chromatographie günstig, da durch die Wasserkonzentration praktisch beliebige Gleichgewichtslagen und damit Retentionswerte einstellbar sind.

Kinetische Untersuchungen der Reaktion (1) zeigten, daß die

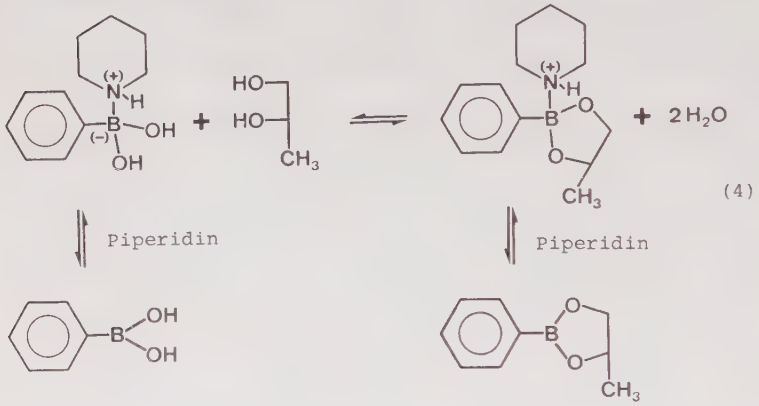
Veresterung etwa 25 mal schneller als die Hydrolyse abläuft ($k_1 \sim 2 \cdot 10^{-1}$, $k_{-1} \sim 8 \cdot 10^{-3}$ $l \cdot Mol^{-1} \cdot sec^{-1}$). Verglichen mit der Bildung und Hydrolyse von Carbonsäureestern sind diese Reaktionen sehr schnell, jedoch als Haftreaktion für chromatographische Zwecke noch zu langsam. Aus diesem Grunde wurde nach Katalysatoren gesucht, die die Bildungsgeschwindigkeiten in organischen Lösungsmitteln ähnlich erhöhen, wie es bei der alkalischen Katalyse durch $OH^{(-)}$ der Fall ist. Ein Wechsel des Lösungsmittels auf Acetonitril oder der Zusatz von Pyridin brachten eine gewisse Beschleunigung, auch Toluolsulfonsäure konnte die Reaktion beschleunigen. Aber erst bei Zusatz von Piperidin zeigte sich eine so drastische Geschwindigkeitserhöhung, daß die Reaktion polarometrisch nicht mehr verfolgt werden konnte. Untersuchungen mit Hilfe der ^{1}H-NMR-Spektroskopie ergaben Geschwindigkeitskonstanten, die im Falle der Piperidin Katalyse mehrere Zehnerpotenzen größer waren. Eine saure Reaktionsbeschleunigung ist denkbar über eine Protonierung am Sauerstoff (Gleichung (3)).



(3)

Die beschleunigende Wirkung von Piperidin könnte auf zwei unterschiedlichen Effekten beruhen. Zum einen könnte Piperidin in einem vorgelagerten Gleichgewicht mit dem Alkohol das stärker nucleophile Alkoholat bilden, welches dann besser in der

Lage als der Alkohol ist, das Bor anzugreifen.
Genausogut könnte sich Piperidin wie das $OH^{(-)}$ in Gleichung (2) dativ an das Bor anlagern, um so eine tetragonale Übergangsstufe zu schaffen. Dementsprechend würde die Reaktion nach Gleichung (4) ablaufen.



(4)

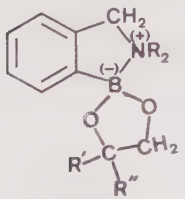
Ob so eine Anlagerung stattfindet, läßt sich mit Hilfe der ^{11}B-NMR-Spektroskopie leicht entscheiden, da heute für sehr viele Bor enthaltende Verbindungsklassen die chemischen Verschiebungen des ^{11}B-Kernes gegen den Standard Bortrifluorid-Dietherat bekannt sind[26,27].
Boronsäureester haben normalerweise δ-Werte zwischen 28 und 34 ppm. Der untersuchte Propandiolester liegt mit 31 ppm genau in diesem Bereich. Wird nun durch eine dative B-N-Wechselwirkung die Abschirmung am Bor noch verstärkt, so hat dies eine Verschiebung zu hohem Feld zufolge. Dementsprechend

findet man, daß sich das Signal auf δ= 14,5 ppm verschiebt, wenn zum Propandiolboronsäureester Piperidin im Verhältnis (Ester:Piperidin=4:10) hinzugeführt wird. Damit ist eine Koordination des Piperidins am Boratom des Boronsäureesters zu einem sp^3-hybridisierten Komplex bewiesen.

Es wurden Versuche unternommen[28], die günstigen Eigenschaften des Katalysators Piperidin auf die Geschwindigkeit der Gleichgewichtseinstellung nun auch am Polymer auszunutzen. So wurde die Base dem Polymerisationsgemisch hinzugefügt, um den Boronestern direkt eine sp^3-Hybridisierung aufzuzwingen. Verwendet wurde dabei als Comonomer sowohl Divinylbenzol als auch Methylmethacrylat. Das Ergebnis war jedoch eine Enttäuschung, da durch die Base eine völlig veränderte Polymerstruktur resultierte.

Man versuchte daraufhin, durch eine intramolekulare Katalyse doch noch zum Ziel zu kommen.

Zu diesem Zweck wurden[28] zuerst im niedermolekularen Bereich einige Modellsubstanzen synthetisiert.



a) R_2=H, CH_3
R' = R'' = H

b) R_2 = H, CH_3
R' = H, R'' = CH_3

Durch diese aufgezeigte intramolekulare B-N-Wechselwirkung konnte eine ähnlich gute Beschleunigung der Gleichgewichtseinstellung wie beim Piperidin-Zusatz erreicht werden.

Aber noch aus einem anderen Grund ist diese intramolekulare B-N-Wechselwirkung wichtig. Wie schon erwähnt, sollen die Haftgruppen am Polymer in den chiralen Hohlräumen in einer möglichst fixierten Anordnung stehen, damit nach der Abspaltung der Matrize nur geringe sterische Änderungen eintreten.

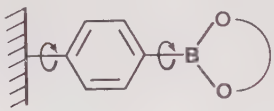
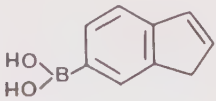


Abb. 8

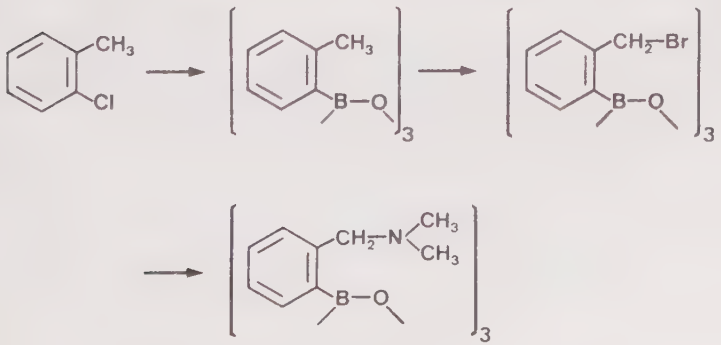
In Abb. 8 sieht man, daß bei der Haftgruppe zwei Rotationen möglich sind; einmal die Rotation um die C-C-Bindung und fernerhin die Rotation um die C-B-Bindung. Die erste Rotation wurde schon versucht auszuschalten, indem man nicht von der 4-Vinylboronsäure ausging, sondern von einem Inden-Derivat[29,30].



Aber dieser Versuch einer Spezifitätssteigerung brachte keinen Erfolg. Die zweite Rotation, diejenige um die C-B-Bindung, ist durch Mesomerie-Effekte

nur wenig behindert, wie man aus eingehenden Untersuchungen weiß[31]. Sie könnte allerdings durch eine Aminogruppe in Nachbarschaftsbeziehung zur Boronsäureester-Funktion wenn nicht aufgehoben, so doch zumindest eingeschränkt werden.
Um die kinetische Stabilität einer solchen Bindung in Lösung zu untersuchen, wurden eingehende dynamische ^{1}H- und ^{13}C-NMR-spektroskopische Messungen vorgenommen. Dazu wurden eine Reihe neuer Aminoboronsäureester synthetisiert, deren Darstellung jetzt beschrieben wird.

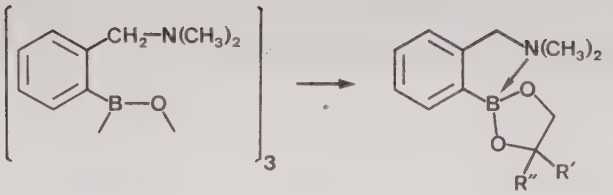
Ausgehend von 2-Chlortoluol wurde nach R.T. Hawkins und H.R. Snyder[32] durch eine Grignard-Reaktion mit Tri-n-butylborat[33] die 2-Tolylboronsäure dargestellt.



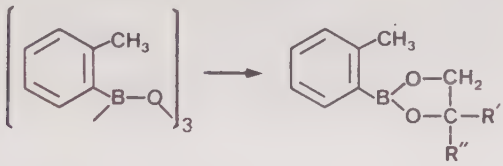
Durch Dehydratisierung über Phosphorpentoxid im Vakuum wurde sie in ihr trimeres Anhydrid Tri-2-tolylboroxin überführt. Eine Bromierung der Seitenkette mit N-Bromsuccinimid ergab das 2-(Brommethyl)-phenylboronsäureanhydrid, aus welchem durch eine nucleophile Substitution mit Dimethylamin das 2-(Dimethylaminomethyl)-phenylboronsäureanhydrid erhalten wurde.

Diese Verbindung ist nun dazu geeignet, mit diversen 1,2-Diolen verestert zu werden. Außer dem Ethylenglycol und dem (RS)-1,2-Propandiol mußten alle anderen Diole erst einmal hergestellt werden.
(S)-1,2-Propandiol wurde durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid aus L(+)-Milchsäureethylester erhalten[34]. Das 2-Methyl-1,2-propandiol erforderte eine zweistufige Synthese. Zuerst wurde durch Dehydratisierung von tert.-Butanol mit Oxalsäure Isobuten dargestellt[35], welches durch eine Hydroxylierung mit Wasserstoffperoxid und Osmium(VIII)-oxid in das gewünschte Diol verwandelt wurde[36]. (R)-1-Phenyl-1,2-ethandiol wurde durch Reduktion von D(-)-Mandelsäure mit Lithiumaluminiumhydrid erhalten[37,38]. Und schließlich wurde das 1,1-Diphenyl-1,2-ethandiol durch eine Grignard-Reaktion von Brombenzol mit Chloressigsäure erhalten[39].

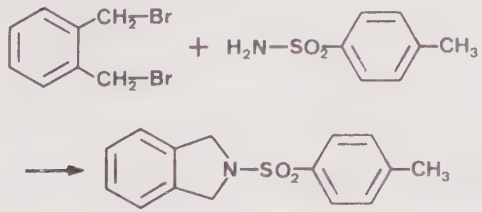
Alle so erhaltenen Diole wurden nun mit dem 2-(Dimethylaminomethyl)-phenylboronsäureanhydrid umgesetzt und die entsprechenden Ester erhalten.



Analog wurden die Stickstoff-freien Vergleichssubstanzen durch Veresterung des Tri-2-tolylboroxins mit den Diolen dargestellt.

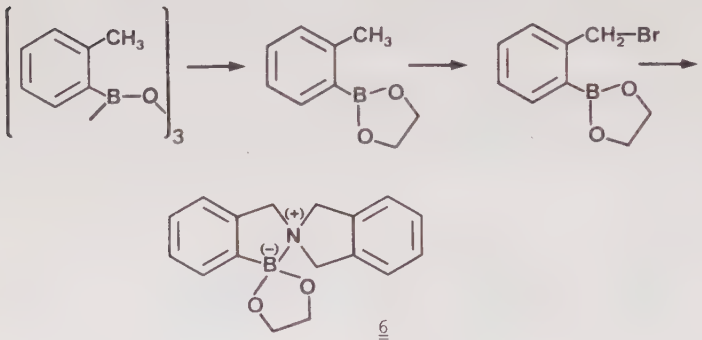


Für eine Aminoboronsäure gänzlich anderer Art mußte zuerst einmal Isoindolin hergestellt werden. Dies wurde am Anfang nach umfangreichen Patentvorschriften von CH. Dauth[40] ohne Erfolg probiert, bis eine einfache für den Labormaßstab geeignete Vorschrift gefunden wurde[41].



Ausgehend vom α,α'-Dibrom-o-xylol wurde durch Umsetzung mit 4-Toluolsulfonsäureamid das 2-(4-Tolylsulfonyl)-isoindolin erhalten, welches durch saure Spaltung zum gewünschten Iso-

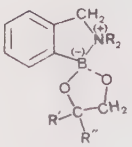
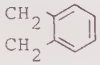
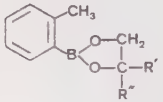
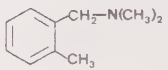
indolin abreagierte. Das Isoindolin wurde mit dem Bromid des Ethylenglycolboronsäureesters umgesetzt, und man erhielt das (N-B)-2-[2-(2-Isoindolinylmethyl)-phenyl]-1,3,2-dioxaborolan.



6

Die soeben benutzte Nomenklatur, die im weiteren für alle 2-(Aminomethyl)-phenylboronate verwendet wird, nimmt schon die weiter unten geführte Diskussion über die N-B-Wechselwirkung vorweg.

Tabelle 1. ^1H- und ^{11}B-NMR Verschiebungen in $CDCl_3$ oder $CHCl_3$. ^1H: 25-28°C; ^{11}B: 30°C gegen den externen Standard $F_3B\text{-}OEt_2$

		R_2	R'	R''	O-CH[a]	O-CH_2	δ(^1H) N-CH_2	N-CH_3	andere	δ(^{11}B)
	1[42]	$(CH_3)_2$	H	H	-	4,03	3,83	2,53	-	14,3
	(4S)-2	$(CH_3)_2$	H	CH_3	~4,4	3,4-4,3[b]	3,85[d]	2,55	1,32,4-CH_3	15,4
	3	$(CH_3)_2$	CH_3	CH_3	-	3,72	3,84	2,54	1,39,4-CH_3	14,8
	(4R)-4	$(CH_3)_2$	H	C_6H_5	~5,2	3,7-4,5[b]	3,91[c]	2,62	-	15,0
	5	$(CH_3)_2$	C_6H_5	C_6H_5	-	4,60	3,90	2,50	-	15,2
	6	CH_2 CH_2 	H	H	-	3,73	4,14[e]	-	4,33, N-CH_2[f]	16,1
	7	-	H	H	-	4,25	-	-	2,50,2'-CH_3	32,3
	(4S)-8	-	H	CH_3	~4,6	3,7-4,4[b]	-	-	2,54,2'-CH_3 1,35,4 -CH_3	32,0
	9	-	CH_3	CH_3	-	4,00	-	-	2,52,2'-CH_3 1.43,4 -CH_3	31,9
	(4R)-10	-	H	C_6H_5	~5,5	4,0-4,7[b]	-	-	2,60,2'-CH_3	32,7
	11[43]	$(CH_3)_2$	-	-	-	-	3,32	2,20	2,32, C-CH_3	-

a) C-Teil eines ABC-Spektrums.

b) AB-Teil eines ABC-Spektrums.

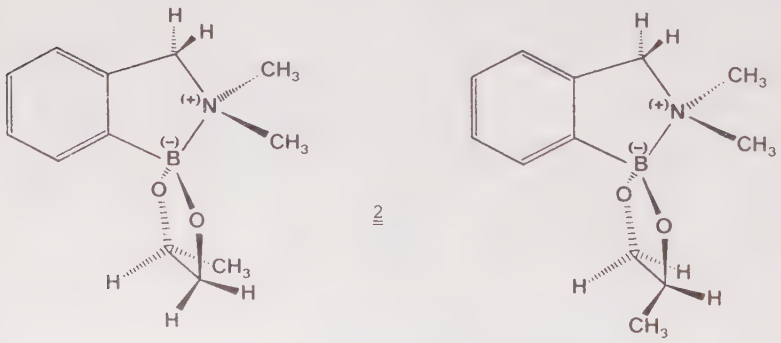
c) Mittlere Verschiebung der diastereotopen Protonen; δ_A= 3,85; δ_B= 3,97, $^2J_{AB}$= 13,6 Hz.

d) Singulett der diastereotopen Protonen.

e) N-CH_2-Gruppe des Ringes, der das B-N-CH_2-Fragment enthält.

f) N-CH_2-Gruppe des Isoindolin-Ringes.

Die Stereochemie der 2-(Aminomethyl)-phenylboronate sei am Beispiel des (N-B)-2-[2-(Dimethylaminomethyl)phenyl]-(4S)-4-methyl-1,3,2-dioxaborolan 2 erläutert.



2

Abb. 9 a) b)

Ist keine B-N-Wechselwirkung vorhanden, oder sind die Rotationen und Inversionen sehr schnell, so sind die Protonen der Ph-CH_2-N Methylengruppe magnetisch äquivalent, und man erhält im ^{1}H-NMR-Spektrum ein A_2-Singulett. Wird der Ring jedoch durch eine B-N-Bindung geschlossen, so werden die Methylenprotonen diastereotop,

und man sollte im ^{1}H-NMR ein AB-Spektrum erwarten. In Abb. 9 entsteht Figur b) aus Figur a) durch Rotation um die C-B-Bindung mit Inversion am Bor. Sind diese beiden unterschiedlichen Stellungen, die zueinander diastereomer sind, fixiert, hat das auch Auswirkungen auf die $N(CH_3)_2$-Methylgruppen. Im Idealfall sollte man sowohl im ^{1}H-NMR- als auch im ^{13}C-NMR-Spektrum vier Signale erwarten.

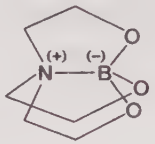
Denkt man sich jetzt das Proton geminal zur Methyl-Gruppe im Dioxoborolan-Ring durch eine weitere Methylgruppe substituiert, (Verbindung 3), so ist durch eine Rotation um die C-B-Bindung mit Inversion am Bor keine Diastereomeren-Bildung möglich - immer vorausgesetzt, der Ring wird durch eine B-N-Bindung geschlossen - da beide Isomeren durch Spiegelung ineinander überführt werden können. Dadurch wird aber aus dem komplizierten ABC-Spektrum der Verbindung 2 (oder 4) ein A_2-Spektrum der Verbindung 3 (oder 5) für schnelle Rotation und ein AB-Spektrum für eine fixierte Anordnung. Nähme man zur Veresterung bei 2 oder 4 nicht einen reinen Antipoden des Diols, sondern ein Racemat, so würde sich die ganze Situation durch weitere Diastereomerenbildung komplizieren.

Zur Untersuchung der Auswirkungen einer B-N-Wechselwirkung in den Verbindungen 1 bis 6 auf die Verschiebungen in der NMR-Spektroskopie, wurden umfangreiche ^{1}H-, ^{11}B-, ^{13}C- und ^{15}N-NMR-spektroskopische Messungen gemacht.

In Tabelle 1 sieht man, daß die $N-CH_2$ und die $N-CH_3$ ^{1}H-NMR-Signale der Verbindungen 1, 2, 3, 4, und 5 um den Betrag von $\Delta\delta$= +0,3 bis +0,6 zu niedrigerem Feld verschoben sind, vergleicht man sie mit dem entsprechenden Signal des Bor-freien

Amins 11. Ein ähnlicher Trend wird auch für den Trimethylamin/Trimethylboran-Komplex gefunden, vergleicht man ihn mit dem freien Trimethylamin ($\Delta\delta$ = 0,27 bei -70°C)[44].

Auch für das Triethanolaminborat (triptych-Boroxazolidin)



wird im Vergleich zum Triethanolamin eine solche Verschiebung gefunden ($\Delta\delta \simeq$ +0,5 bei + 35°C)[45]. Hier ist eine vollständige B-N-Koordination mit einem Bindungsabstand von 1,68 Å gesichert. Erstaunlicherweise spricht die ^{13}C-NMR-Spektroskopie auf derartige Koordinationen kaum an. Lediglich das N-CH_2-Signal zeigt eine Auswirkung ($\Delta\delta\sim$ +2 bei +35°C).

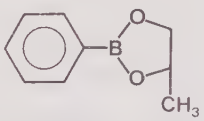
Diese Beobachtungen finden sich auch bei den folgenden Verbindungen[46]:

F_3B-N$(CH_3)_3$	N$(CH_3)_3$	F_2ClB-N$(CH_3)_3$
δ = 47,13	δ = 47,7	δ = 47,85 ppm

Zur Absicherung einer intramolekularen B-N-Bindung wurden konzentrationsabhängige Molekulargewichtsbestimmungen mit einem Dampfdruckosmometer vorgenommen.

Verbindung 4 wurde in Chloroform über den Konzentrationsbereich von 7,6 - 140 mmol/l untersucht und es ergaben sich Molekulargewichte von 279 bis 265 g/mol (berechnet 281 g/mol).

Daraus läßt sich ableiten, daß nur ein geringer Einfluß der Konzentration auf das Molekulargewicht zum Tragen kommt und eine intermolekulare B-N-Bindung nicht vorliegt.
Zum Vergleich wurde die Stickstoff-freie Verbindung 10 ebenfalls in Chloroform untersucht. Im Konzentrationsbereich von 14,4 bis 111,8 mmol/l ergaben sich Molekulargewichte von 227 bis 237 g/mol (berechnet 238). Auch deutet eine Unempfindlichkeit der ^{1}H-NMR-Verschiebung bei 4 gegenüber einer Konzentrationsänderung um den Faktor 10 auf eine intramolekulare B-N-Bindung hin.
In einem anderen Lösungsmittel verhielt sich Verbindung 12 etwas



12

anders. Hier wurden in Toluol im Konzentrationsbereich von 66,5 bis 514,5 mmol/l Molekulargewichte von 176 bis 193 g/mol gemessen (berechnet 162), was auf eine etwas stärkere intermolekulare B-O-Assoziation schließen läßt. Dieser Punkt wird in Kap. 4 ausführlicher diskutiert.

Die ^{11}B-Verschiebungen der Verbindungen 1 bis 6 liegen um $\Delta\delta$ = -17 bis -18 zu höherem Feld verschoben, vergleicht man sie mit den Stickstoff-freien Boronaten 7 bis 10. Die $\delta(^{11}B)$-Werte für 7-10 liegen in voller Übereinstimmung mit den Verschiebungen ähnlicher Boronate[47]. Die gefundene Verschiebung in den 2-(Aminomethyl)-phenylboronaten zeigt ein tetrakoordiniertes Bor an, das generell[27] gegenüber einem trikoordinierten eine Hoch-

feldverschiebung erfährt.

Durch ^{15}N-NMR-Spektroskopie[28] von 4 (δ= -327,2, d_6-Aceton, 32°C, gegen $^{15}NO_3^{(-)}$) wurde im Vergleich zu dem borfreien Amin 11 (δ= -352,9, flüssig) ein tetrakoordinierter Stickstoff angezeigt, der generell gegenüber einem trikoordinierten eine Verschiebung zu niedrigerem Feld zeigt[48].

Die ^{1}H- und ^{13}C-NMR-Spektren von Verbindung 1 bis 6 zeigten eine reversible Verbreiterung und Aufspaltung bestimmter Signale bei Temperaturen unterhalb -15°C. So ergaben zum Beispiel die geminalen CH_2-Protonen von 5 ungleiche Verschiebungen. Die Kopplungskonstanten waren jedoch deutlich verschieden und konnten zu einer Unterscheidung zwischen den O-CH_2- und N-CH_2-Signalen herangezogen werden.

Die Kopplungskonstanten für die O-CH_2-Gruppe von 8 und 10 betragen $^2J_{HH}$ = 8,1 und 8,7 Hz, was mit den Kopplungskonstanten $^2J_{HH}$ = 8,5 und 8,8 Hz für 3 und 5 übereinstimmt (Tabelle 2).

Für die N-CH_2-Gruppe ergeben sich Kopplungskonstanten von $^2J_{HH}$ = 14,1; 14,4 und 14,0 Hz für die Verbindungen 3, 5 und 6 (Tabelle 2). Das steht im Einklang mit den gefundenen Kopplungskonstanten von $^2J_{HH}$ = 12,5 bis 12,8 Hz in der N-CH_2-Gruppe des N,N-Dibenzylanilinium Ions[49] und derjenigen des N-(2,6-Dimethylphenyl)-isoindolinium Ions von $^2J_{HH}$ = 14,6 Hz[50].

Will man nun die dynamischen Vorgänge in den Verbindungen 1 bis 6 untersuchen und liegen die Aktivierungsenergien der geschilderten Rotationen und Inversionen in dem Größenordnungsbereich von 21-105 kJ/mol, so ist die dynamische NMR-Spektroskopie eine sehr

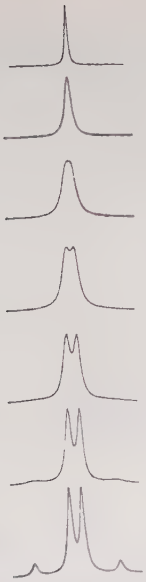


Abb. 10

geeignete Methode zu deren Untersuchung. Erst ab $\Delta G^{\neq}$-Werten größer 96 kJ/mol bei Raumtemperatur ließen sich die einzelnen Isomeren trennen.

Die Lebensdauer der einzelnen Isomeren ist temperaturabhängig und die Form der Signale im NMR-Spektrum ist abhängig von den Verweilzeiten der Spezies in den einzelnen Zuständen. So läßt sich aus der Temperaturabhängigkeit der NMR-Spektren im Übergangsbereich zwischen "langsamer" und "schneller" Rotation eine Aussage über die Reaktionsgeschwindigkeitskonstante k_c machen. Dazu benötigt man die Koaleszenztemperatur, die man genau dann erreicht hat, wenn - bei einem ungekoppelten Fall - aus einer Dublettform mit der Aufspaltung $\Delta\nu$ ein breites Signal geworden ist, ehe es bei größeren k-Werten in ein scharfes Singulett übergeht. Abb. 10 zeigt die Aufspaltung für den gekoppelten AB-Fall. Nährungsgleichungen für die Reaktionsgeschwindigkeitskonstante bei der Koaleszenztemperatur lauten für den ungekoppelten Fall[51)]

$$k_c = \frac{\pi \cdot \Delta\nu}{\sqrt{2}} = 2{,}22\ \Delta\nu$$

und für ein AB-System[52)] (beides unter Vernachlässigung der Eigenbreite).

$$k_c = \frac{\pi}{\sqrt{2}} \sqrt{\Delta\nu^2 + 6J_{AB}^2}$$

Mit Hilfe der Eyring-Gleichung läßt sich die freie Aktivierungsenergie erhalten.

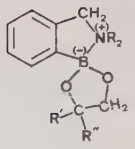
$$k_c = \frac{k_B \cdot T_c}{h} \exp\left(-\frac{\Delta G^{\ddagger}}{RT}\right)$$

Das hier angewandte Verfahren zur Bestimmung von $\Delta G^{\ddagger}$ berücksichtigt die Signaleigenbreite nach einem graphischen Verfahren von H. Friebolin et al.[53].

In gewissen Fällen ist eine exakte Auswertung der ^{1}H-NMR-Spektren nicht möglich, da entweder die interessierenden Protonen zu stark koppeln oder die Signale nicht vollständig aufgelöst sind. Da bietet sich gerade die ^{13}C-NMR-Spektroskopie an, deren chemische Verschiebung etwa 5 mal größer (in Hz) ist als die der ^{1}H-NMR-Spektroskopie. Auch ist es bei der ^{13}C-Spektroskopie einfacher, eine Separierung der Resonanzen zu erhalten, da die Koaleszenztemperatur proportional zu $\Delta\nu$ ist und sie somit schon bei höheren Temperaturen erreicht wird.

Tabelle 2

^1H- und ^{13}C-NMR-Daten bei niedrigen Temperaturen T. $\Delta G_c^{\ddagger}$-Werte für den B-N-Bindungsbruch ermittelt aus der Koaleszenz in CD_2Cl_2. ^1H bei 90 MHz und ^{13}C bei 22,63 MHz. $\Delta\delta_T$: Verschiebungsdifferenz für den betreffenden Kern bei der Temperatur T.



	R_2	R'	R''	Kern-sorte	T [°C]	$\Delta\delta_T$ [-]	$^2J_{HH}$ [Hz]	T_c [°C]	$\Delta G_c^{\ddagger}$ [kJ/mol]
1	$(CH_3)_2$	H	H	N-C$\underline{H}_2$	-71	<0,03	?	-	-
				N-C$\underline{H}_3$	-71	<0,03	-	-	-
				N-$\underline{C}H_3$	-30	<0,1	-	-	-
				O-C$\underline{H}_2$	-71	<0,02	?	?	?
3	$(CH_3)_2$	CH_3	CH_3	N-C$\underline{H}_2$	-88	0,26	14,1	?	?
				N-C$\underline{H}_3$	-91	0,17	-	-73	41,7 ± 0,8
				N-$\underline{C}H_3$	-89	1,59	-	-73	40,0 ± 1,0
				O-C$\underline{H}_2$	-88	0,08	8,5	?	?
				C-$\underline{C}H_3$	-89	1,46	-	-75	40,1 ± 1,0
				C-C$\underline{H}_3$	-91	<0,03	-	?	?
4	$(CH_3)_2$	H	C_6H_5	N-C$\underline{H}_3$	-50	0,05 c)	-	-30	53,5 ± 0,8
				N-$\underline{C}H_3$	-30	0,85 c)	-	∿-15	54,0 ± 1,6
5	$(CH_3)_2$	C_6H_5	C_6H_5	N-C$\underline{H}_2$	-73	0,18	14,4	∿-38	49,1 ± 1,6
				N-C$\underline{H}_3$	-73	∿0,04	-	?	?
				N-$\underline{C}H_3$	-40	1,83	-	∿-27	49,4 ± 1,6
				O-C$\underline{H}_2$	-73	0,52	8,8	-31	48,4 ± 0,8
		ipso-$\underline{C}$ in C_6H_5			-40	0,87	-	∿-32	49,9 ± 1,6
6		H	H	N-C$\underline{H}_2$ a)	-92	0,63	14	-52	43,4 ± 0,8
				O-C$\underline{H}_2$	-92	∿0,3 b)	?	?	?

a) N-CH_2-Gruppen in R_2 (Isoindolin-Ring). b) Zwei breite Absorptionen (Linienbreite ∿18 Hz) bei -90°C, die in ein Singulett übergingen (Linienbreite 0,7 Hz) bei +25°C. c) Intensitäten ∿1:1.

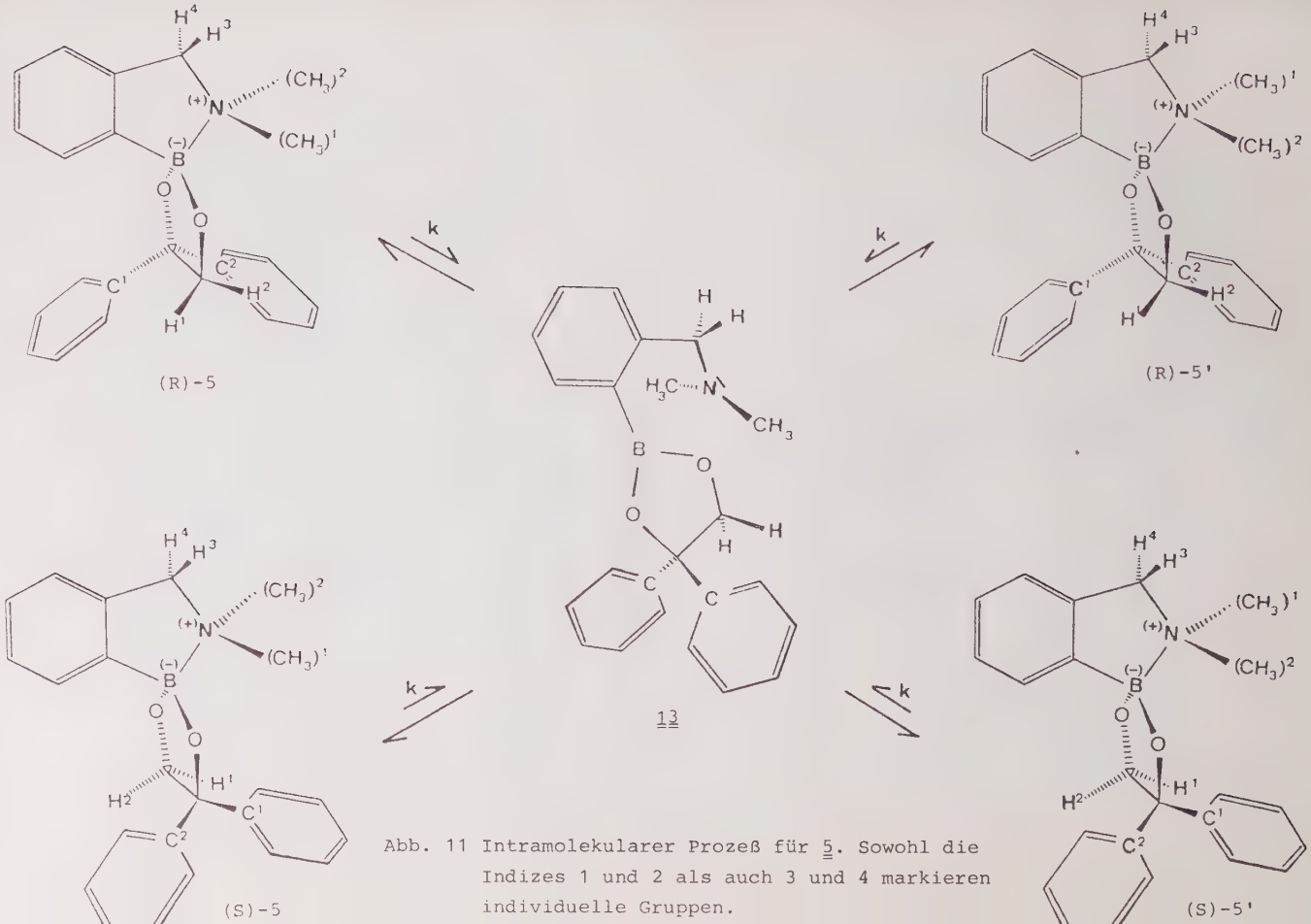
Tabelle 3

Verschiebungen $\delta(^{13}C)$ in CD_2Cl_2 bei $+32^{\circ}C$)

	Kohlenstoffe in C_6H_5						C-3'	C-4'	C-5'	C-6'	OCH_2	NCH_2	NCH_3	Weitere Kohlenstoffe
	C-1'	C-2'	C-1	C-2	C-3	C-4	(nicht zugeordnet)							
1	a)	140,76		-			131,10	127,86	127,51	123,21	65,16	64,77	45,30	-
3	~144 b)	140,46		-			130,94	127,59	127,36	123,01	76,16	64,52	45,17	28,50,4-CH 76,84,C-4
4	a)	140,48	144,43	125,90	128,48	c)	131,06	c)	c)	123,09	72,59	64,85	45,30	77,67,C-4
5	~143 b)	140,46	148,63	126,16	128,27	126,71	131,47	127,80	127,45	122,96	75,41	65,05	45,56	84,98,C-4
11	137,5 d)	137,63 d)		-			130,40	130,05	127,19	125,67	-	62,54	45,46	19,08,C-CH

a) Nicht beobachtet. b) Breite Signale. c) Die Signale bei δ = 127,3; 127,54 und 127,86 konnten nicht zugeordnet werden.

d) Zuordnung kann vertauscht werden.



13

Abb. 11 Intramolekularer Prozeß für 5. Sowohl die Indizes 1 und 2 als auch 3 und 4 markieren individuelle Gruppen.

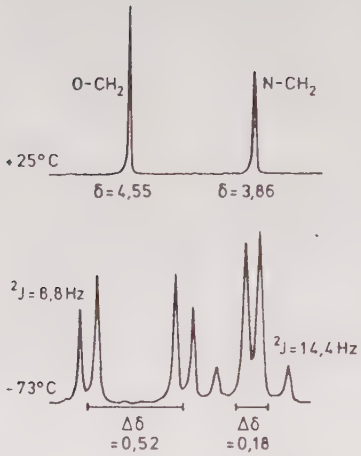
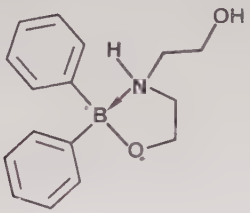


Abb. 12

^{1}H-PFT-NMR (90 MHz) der CH_2-Gruppen von 5 in CD_2Cl_2

Mit den erwähnten Nährungsgleichungen wurde aus ^{1}H- und ^{13}C-NMR-Tieftemperaturmessungen $\Delta G_c^{\neq}$-Werte berechnet, die in Tabelle 2 aufgeführt sind. Vergleicht man diese recht hohen $\Delta G_c^{\neq}$-Werte mit den viel niedriger liegenden, die bei Bewegungen nicht planarer intakter Fünfringe[54] erhalten werden, so muß man hier einen besonderen Mechanismus vermuten. Aus diesem Grunde muß entweder die B-N- oder die B-O-Bindung im Dioxoborolan-Ring geöffnet werden. Es ist zu vermuten, daß die B-N-Bindung gebrochen wird, da sie erstens eine viel geringere Bindungsenergie besitzt als eine B-O-Bindung[55] und auch eine Aminogruppe eine bessere Abgangsgruppe ist, als eine Alkoholatgruppe. H. Kessler et al.[56] fanden ein ähnliches Ergebnis in einer Ver-

bindung mit einem 1,3,2-Oxazaborolidin-Ring.



Die B-N geöffnete Spezies des 2-(Aminomethyl)-phenylboronats 13 in Abb. 11 wurde nicht bei tiefen Temperaturen im ^{1}H-NMR-Spektrum gefunden und sollte deshalb höhere freie Enthalpie-Werte besitzen als der Spiro-Grundzustand.

In Abb. 11 sind die Prozesse, die für die Veränderungen der Spektren (Tabelle 2) verantwortlich sind, an Verbindung 5 als Beispiel symbolisiert. Die Umwandlungen 5 $\rightleftarrows$ 5' werden durch folgende Prozesse verursacht: Öffnung der B-N-Bindung, Stickstoff-Inversion, CH_2-N-Rotation und B-N-Bindungsknüpfung; dabei werden die Umgebungen von $(CH_3)^1/(CH_3)^2$ vertauscht. Die Umwandlungen (R)$\rightleftarrows$(S) geschehen wie folgt: Öffnung der B-N-Bindung, Bor-Inversion, C-B-Rotation und B-N-Bindungsknüpfung; dabei werden die Umgebungen von $(CH_3)^1/CH_3)^2$, H^1/H^2, H^3/H^4 und von C^1/C^2 vertauscht. Da die Barrieren der oben geschilderten Inversionen und Rotationen, im Vergleich zu den beobachteten Barrieren (Tabelle 2), als klein angesehen werden müssen, muß der B-N-Bindungsbruch der geschwindigkeitsbestimmende Schritt dieser Prozesse sein. Aus diesem Grunde wurde der Faktor 2 eingeführt wobei jetzt gilt: $k_e = k/2$ (k_e ist die experimentelle Geschwindigkeitskonstante und k die Geschwindigkeitskonstante für den B-N-Bindungsbruch). Dieser Faktor von 2 wurde auch für die

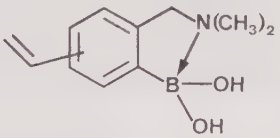
Berechungen von $\Delta G_c^{\ddagger}$ in Tabelle 2 angewandt.

Die zwei Methyl-Signale (Intensitäten 1:1) in den ^1H- und ^{13}C-NMR-Spektren von 4 bei niedriger Temperatur werden den diastereotopen Gruppen in nur einem der beiden möglichen Diastereomeren zugeordnet, weil ihre Verschiebungsdifferenzen (Tabelle 2) ähnlich denjenigen von 5 sind, welches, wie schon oben dargelegt, keine Diastereomeren bilden kann. Aus der Linienschärfe kann man jedoch schließen, daß die Signale des ungünstigeren Isomeren unter den beobachteten verborgen liegen. Das ^{13}C-NMR-Spektrum von 2 zeigt bei -90°C durch die N-CH_3-Gruppen beide Diastereomeren durch vier Signale an. Aber auch die Signale der C-CH_3-Gruppe spalten bei den erwähnten Bedingungen auf und zeigen die Diastereomeren in einem Verhältnis von ∿2:1 an. Bei 5 ergaben sogar die ipso-Kohlenstoffe im ^{13}C-NMR-Spektrum bei -40°C eine auswertbare Aufspaltung.

Insgesamt kann aus den gemachten Untersuchungen geschlossen werden, daß die 2-(Aminomethyl)-phenylboronate 1-6 in Lösung bei Raumtemperatur entweder ausschließlich als Spiro-Verbindung mit intramolekularer B-N-Bindung vorliegen, oder in einem schnellen Gleichgewicht mit einem kleinen Anteil der B-N-geöffneten Form.

2. Darstellung polymerisierbarer Vinylderivate der 2-(Aminomethyl)-phenylboronate, Polymerisation und chromatographische Untersuchung der Polymeren

Nachdem nun am niedermolekularen Modell der 2-(Aminomethyl)-phenylboronate ein positiver Effekt der B-N-Wechselwirkung auf die Geschwindigkeit der Gleichgewichtseinstellung bei der Bildung und der Hydrolyse der Boronsäureester gefunden wurde, mußte ein polymerisierbares Vinylderivat dieser Verbindungsklasse dargestellt werden.

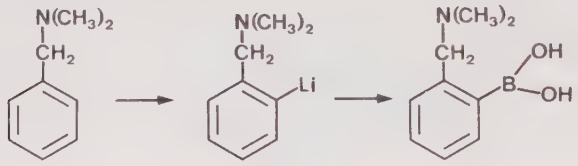


Es wurde bereits versucht[28,38], eine Vinylgruppe in das 2-(Dimethylaminomethyl)-phenylboronsäureanhydrid einzuführen. Der erste Weg sollte über eine Friedel-Crafts-Acylierung des Phenylringes mit Acetylchlorid, Reduktion und Dehydratisierung beschritten werden. Ein anderer Weg sah eine Chlormethylierung mit nachfolgender Wittig-Reaktion zur gewünschten Vinylverbindung vor. Beide Syntheseversuche waren nicht erfolgreich, da die C-B-Bindung unter den angewandten Reaktionsbedingungen nicht stabil war.

Bei dieser nachträglichen Einführung der Vinylgruppe wäre ihre Stellung (3- oder 4-Stellung zum Bor) von untergeordneter Bedeutung.

Zieht man jedoch die Konsequenz aus den nicht erfolgreichen Versuchen und führt die Bor-Funktion erst am Ende ein, so muß entweder von einer Verbindung ausgegangen werden, die eine geeignete substituierbare funktionelle Gruppe in Nachbarschaftsbeziehung zur Dimethylaminomethyl-Gruppe enthält, oder man findet eine Reaktion, die es ermöglicht, das Bor-Atom selektiv in die 2-Stellung zur Dimethylaminomethyl-Gruppe einzuführen.

Die letztgenannte Möglichkeit ist in Form der ortho-Lithiierung literaturbekannt[57].



Dimethylbenzylamin wird mit n-Butyllithium zum ortho-metallierten Produkt umgesetzt, worauf dieses mit einem Borsäureester (Trimethylborat, Tri-n-butylborat) zur gewünschten Boronsäure abreagiert.

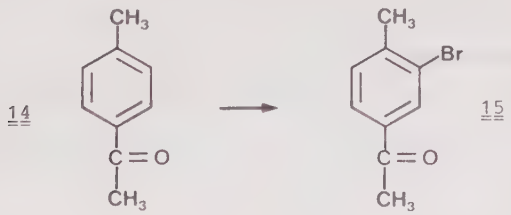
Diese Reaktion ist allerdings für die Synthese eines Vinylderivates nicht gut geeignet. Zum einen sind die Ausbeuten der oben geschilderten Reaktion nicht befriedigend (9-16 % der Theorie)[38], und zum anderen müßte vor der Metallierung schon eine Vorstufe, die sich leicht zur Vinylgruppe eliminieren läßt, in den Benzolring eingeführt sein. Doch die leicht synthetisierbaren Vorstufen (Bromid, Alkohol) haben den Nachteil, selbst mit der metallorganischen Komponente zu reagieren.

Eine weitere Möglichkeit der gezielten ortho-Substitution wird am Beispiel des 2-Phenylbenzimidazols[58] und des 2-(1,2-Diphe-

nylethyl)-2-imidazolins[59] aufgezeigt. Dort wird das Boratom nicht über den Umweg der Metallierung eingeführt, sondern direkt mit Hilfe von Bortrichlorid einmal ohne und im zweiten Fall mit Aluminiumchlorid als Katalysator.

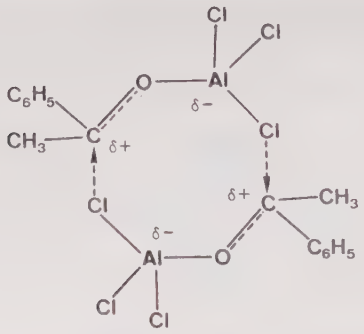
Eine Übertragung dieser Reaktionen auf unsere Synthese brachte ausgehend vom 4-(2-Bromethyl)-dimethylbenzylamin[28,38] keinen greifbaren Erfolg. So wurde ein Weg zur Darstellung des Vinylderivates gesucht und gefunden, der die zuerst geschilderte Alternative einer geeignet substituierbaren funktionellen Gruppe in Nachbarschaft zur Dimethylaminomethyl-Gruppe beschreibt. Ein Brom-Derivat wäre für eine nachfolgende Grignard-Reaktion mit einem Borsäureester eine geeignete Vorstufe.

So wurde vom 4-Methylacetophenon 14 ausgegangen, welches in der Acetylgruppe schon eine Vorstufe der Vinylgruppe enthält, dessen Methylgruppe leicht funktionalisiert werden kann und bei dem die elektronischen Einflüsse der beiden Gruppen eine meta-Bromierung des aromatischen Ketons erwarten lassen.

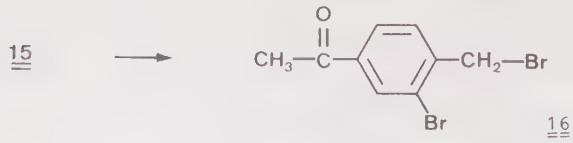


Läßt man unter gewöhnlichen Reaktionsbedingungen (Ether, wenig $AlCl_3$) Acetophenon mir Brom reagieren, so erhält man Phenacylbromide[60]. Um diese Reaktion zu vermeiden, ist es nötig, ohne Lösungsmittel mit einem Überschuß an Aluminiumchlorid direkt in der "Schmelze" zu arbeiten[61].

Durch diese Methode des Swamping-Catalyst-Verfahrens, welche anderen Methoden überlegen ist, wird ein Komplex gebildet, der die Seitenkette desaktiviert. Bei der Suche nach anderen Katalysatoren wurde nur für Aluminiumchlorid eine hohe Aktivität gefunden. Zur Erklärung wird ein dimerer, cyclischer Komplex vorgeschlagen[62].



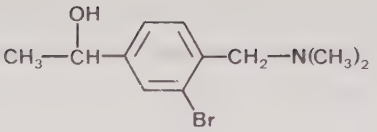
Das auf diese Weise erhaltene 3-Brom-4-methylacetophenon muß nun an der aromatischen Methylgruppe aktiviert werden, um eine Dimethylaminogruppe einführen zu können.
An dieser Stelle sei auf eine weitere geplante Alternative verwiesen, die ins Auge gefaßt wurde, falls die Wohl-Ziegler-Bromierung zu unerwünschten Produkten geführt hätte.



Es wäre nämlich durchaus denkbar, daß das 3-Brom-4-methylacetophenon 15 durch die Aktivierung der Carbonylgruppe auch an der Methylfunktion der Acetylgruppe mit NBS reagieren könnte[63,64]. Dies war glücklicherweise nicht der Fall. Die Alternative sei kurz geschildert, da sie ein Beispiel für das Versagen der Swamping-Catalyst-Synthese brachte. 4-Tolunitril wurde durch Reaktion mit NBS ins α-Brom-4-tolunitril verwandelt, welches durch Reaktion mit Dimethylbenzylamin zum 4-(Dimethylaminomethyl)-benzonitril abreagierte. Dieses wurde dann durch eine Grignard-Reaktion mit Methyljodid zum 4-(Dimethylaminomethyl)-acetophenon 17 umgesetzt[65]. Diese Verbindung wurde nun anstelle von 14 versucht, mit Brom und Aluminiumchlorid zum 3-Brom-4-(dimethylaminomethyl)-acetophenon 18 umzusetzen, welches, wie weiter unten beschrieben wird, auf anderem Wege erhalten wurde.

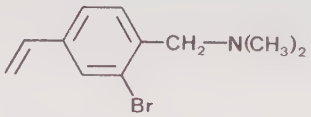
17 18

Aber weder Versuche, die Reaktion ohne Lösungsmittel in der "Schmelze", noch sie nach R.F. Eizember und A.S. Ammons[66] in 1,2-Dichlorethan durchzuführen, zeigten eine Bromierung des Kerns. Es wurde daher der erstgenannte Weg beschritten, bei dem 16 mit Dimethylamin in Toluol zu 18 umgesetzt wurde.
Aus 18 konnte nun leicht durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid das (±)-1-[3-Brom-4-(dimethylaminomethyl)-phenyl]-ethanol 19 erhalten werden.



19

Die nun folgende Eliminierung von Wasser zur Vinylverbindung bereitete erhebliche Schwierigkeiten, da sie entweder nicht erfolgte oder das entstandene Styrolderivat sofort zu einem Polymeren durchreagierte. Schließlich konnte durch eine 3-minütige Reaktion von 19 mit Phosphorpentoxid in siedendem Xylol mit 4-tert.-Butylbrenzkatechin als Inhibitor eine befriedigende Ausbeute an 3-Brom-4-(dimethylaminomethyl)-styrol 20 erhalten werden.

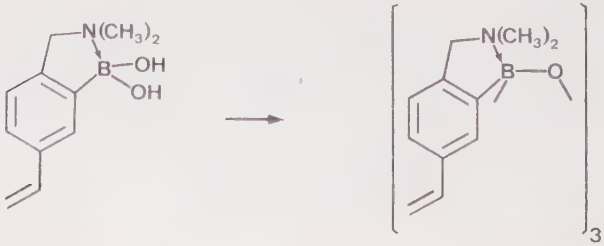


20

20 ist sehr gut geeignet, in einer Grignard-Reaktion mit einem Borsäureester zu reagieren, da die Vinylgruppe nicht stört und ein tertiäres Amin bekanntlich analog dem Ether den entstehenden Komplex noch zusätzlich stabilisiert[67].

Die so entstandene 2-(Dimethylaminomethyl)-5-vinyl-phenylboronsäure 21 wird durch Dehydratisierung mit siedendem Benzol sofort in ihr trimeres Anhydrid 22 überführt.

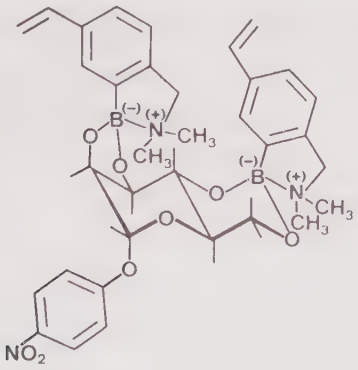
21



22

22 ist nun das geeignete Derivat, welches leicht mit diversen Diolen verestert werden kann, um anschließend mit Comonomeren zu einem makroporösen Netzwerk polymerisiert zu werden.
Wie schon weiter oben dargestellt, sollte der Einfluß der katalytisch wirksamen Dimethylaminogruppe auf das chromatographische Verhalten der synthetisierten Polymere untersucht werden. Insbesondere wurde ein positiver Effekt auf die Peakbreite und damit auf die Bodenzahl erwartet. Um nun einen exakten Vergleich mit schon vorhandenen Ergebnissen ziehen zu können[68], wurde auf 4-Nitrophenyl-α-D-mannopyranosid 23 als Matrize zurückgegriffen.

Dieses Zuckerderivat besitzt die günstige Eigenschaft - im Gegensatz zu einem Glucosid - mit zwei Boronsäuregruppen zu einem Ester zu reagieren, der erhalten wurde, indem 22 mit 23 im Verhältnis 2:1 in siedendem Methylenchlorid unter azeotroper Entfernung des Wasser zu 4-Nitrophenyl-2,3;4,6 - bis -O-[2-(dimethylaminomethyl)-5-vinyl-phenylboronyl]-α-D-mannopyranosid 24 abreagierte.



24

24 wurde mit technischem Divinylbenzol, das laut einer GC-Analyse zu 49,7 bzw. 68,3 % aus 1,3- und 1,4-Divinylbenzol bestand, polymerisiert. Die übrigen Bestandteile der Mischung sind 3- und 4-Ethylstyrol sowie wenig Diethylbenzol. Polymer VI (P VI) enthielt Ethylenglycoldimethacrylat als Vernetzer. Die genaue Zusammensetzung der Polymeransätze ist in Tab. 4 aufgeführt.

Bei einer chromatographischen Untersuchung mit Hilfe der Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC) unterliegen die Polymere einer großen Beanspruchung und man hat deshalb folgende hohe Erwartungen an ihre Eigenschaften: Die Fließcharakteristik muß gut sein; das Polymer soll bei den üblichen Flußgeschwindigkeiten (0,1-0,5 ml/min) einen optimalen Druck in der Säule aufbauen (∿10 bar). Das bedingt eine gute mechanische und chemische Stabilität auch über einen größeren Temperaturbereich hinweg. Damit verbunden ist die Forderung nach einer kleinen relativen Quellbarkeit im Laufmittel zu derjenigen im Polymeransatz. Weiterhin sollte die Abspaltung der Matrize möglichst quantitativ sein, was durch eine gute Zugänglichkeit der Reaktionszentren erreicht wird.

Steuern lassen sich die geforderten Eigenschaften durch eine Vielzahl von Parametern, von denen der wichtigste in der Wahl und der Konzentration des Vernetzers und des Inertlösungsmittels liegen. Die so erzielten makroporösen Polymere erfüllen durch ihre hohe spezifische Oberfläche (O_{sp} ≙ 100-500 m^2/g) den größten Teil der gestellten Anforderungen.

Nach den Arbeiten von J.R. Millar et al.[69] erhält man bei der Polymerisation eines Gemisches einer mono- und einer difunktionellen Komponente (Styrol-Divinylbenzol) in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels, das für die Monomermischung ein gutes und für das Copolymer ein schlechtes Lösungsmittel ist, ein makroporöses

Tab. 4. Zusammensetzung der Polymeransätze

Polymer	Zusammensetzung der Monomermischung in Gew.-%					Volumen-Inertlösungsmittel in ml/g Monomermischung	
	Matrizen-Monomer (mmol/g)		DVB 50 % a)	DVB 70 % a)	GDM b)		
	24	25				Benzol	Acetonitril
I	5,6 (0,087)	-	94,4 (47,2)	-	-	0,50	0,50
II	5,7 (0,089)	-	94,3 (47,2)	-	-	0,50	0,60
III	5,5 (0,086)	-	94,5 (47,3)	-	-	0,50	0,50
IV	5,6 (0,087	-	94,4 (47,2)	-	-	0,50	0,40
V	5,7 (0,089)	-	-	94,3 (64,4)	-	0,50	0,50
VI	5,6 (0,088)	-	-	-	94,4	0,48	0,48
VII	-	4,8 (0,194)	95,2 (47,6)	-	-	0,51	0,51

a) technische Divinylbenzol-Mischung; genaue Zusammensetzung, ermittelt aus einem Gaschromatogramm, siehe im experimentellen Teil; in Klammern steht der Prozentsatz, der aus dem Anteil an 1,3- und 1,4-Divinylbenzol berechnet wurde.

b) Ethylenglycoldimethacrylat

Polymer. Dieses "semi-rigige" Gel zeichnet sich dadurch aus, daß es auch im ungequollenen Zustand Poren enthält, (permanente Porosität) aber noch je nach Vernetzergehalt Quellungsporosität aufweisen kann. Bewirkt wird diese Polymerstruktur durch eine heterogene Polymerisation. Das zunächst gelöste Monomere fällt während der Polymerisation aus, und zwar reagiert der Vernetzer (Divinylbenzol) aufgrund unterschiedlicher Copolymerisationsparameter schneller als Styrol (in unserem Fall Ethylstyrol). So entstehen stark vernetzte Kerne, die im Laufe der Zeit durch mehr oder weniger unvernetzte Ketten verbunden werden. Wird die Inert-Substanz entfernt und das Polymer getrocknet, verbleiben im Inneren große Poren, deren Oberfläche analog rigider Feststoffe nach der üblichen BET-Methode bestimmt werden kann[70].

In Abb. 13 ist nach Arbeiten von K. Häupke et al.[71] der Existenzbereich der Makroporosität als Funktion des Vernetzers und des

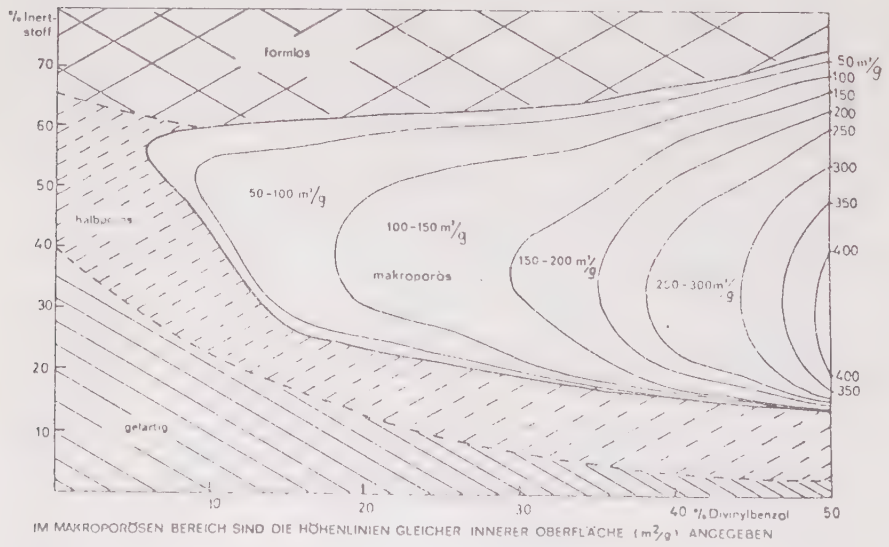


Abb. 13 Eigenschaften eines Styrol-Divinylbenzols Copolymeren in Gegenwart eines Inertlösungsmittels

Inertstoffes aufgetragen.Das Bild wurde von W. Vesper[68] durch die eingezeichneten Höhenlinien vervollständigt.

Diesen Untersuchungen entsprechend wurde bei den Polymerisationsansätzen ein Inertstoffanteil von 50 % verwendet, um eine möglichst große Oberfläche zu bekommen. Der genaue Anteil des Inertstoffes (Benzol/Acetonitril = 1/1) ist in Tab. 4 aufgeführt. Als Initiator wurden jeweils 0,05 g 2,2'Azoisobuttersäuredinitril verwendet. Der Gehalt an chiraler Matrize 24 betrug 5,6 % des polymerisierbaren Anteils. Für P VII wurde eine andere Matrize benutzt, die in Kapitel 3 ausführlich besprochen wird. Die Monomerlösungen wurden in einer Glasampulle vom Inhibitor Sauerstoff befreit und anschließend abgeschmolzen. Sie wurden dann innerhalb von 4 Tagen zwischen 60 und 80°C durchpolymerisiert. Die genauen Bedingungen sind im experimentellen Teil aufgeführt. Nach dem Zerkleinern und Mahlen wurden sie durch Sieben in verschiedene Fraktionen unterteilt, wobei für die meisten Untersuchungen die Korngrößen von 32-45 µm verwendet wurden.

Das in den Poren der makroporösen Polymere verbliebene Inertlösungsmittel wurde durch Trocknung im Vakuum bei 50°C entfernt. Bei der Bestimmung der inneren Oberfläche (O_{sp}) ergaben sich Werte von 96,9-421 m^2/g bzw. keine meßbare Oberfläche bei dem mituntersuchten Polymer IV. Dieses Ergebnis konnte vorher schon aus dem äußeren Erscheinen des Polymerblockes abgeschätzt werden, denn bei einer fehlenden inneren Oberfläche ist das Polymer glasartig durchscheinend, während es sonst kreidig weiß aussieht.

Aber auch aus den Werten, die bei der Ermittlung des Quellfaktors Q erzielt wurden, lassen sich Rückschlüsse auf O_{sp} ziehen. So liegt normalerweise das spezifische Schüttvolumen (V_{sch}) bei

makroporösen Polymeren zwischen 2 und 5 ml/g, während P IV nur einen Wert von 1,69 ml/g aufwies. Insgesamt bestätigte sich die Erfahrung, daß der Quellungsgrad mit zunehmender innerer Oberfläche kleiner wird. Es wurde auch erreicht, daß der Quellungsgrad in dem chromatographischen Laufmittel Methanol von demjenigen des Inertlösungsmittels nicht signifikant verschieden war. Diese Faktoren sind für die Hohlraumspezifität von entscheidender Bedeutung. Die genauen Ergebnisse der Quellversuche und der spezifischen Oberfläche sind im experimentellen Teil zu finden.

Jetzt konnte untersucht werden, ob die innere Oberfläche einen Einfluß auf die Zugänglichkeit zur Matrize und ob die Dimethylaminomethylgruppe in Nachbarschaft zur Boronsäure einen Einfluß auf die Abspaltgeschwindigkeit hat.

P I, das mit 50 % DVB als Vernetzer hergestellt wurde und eine Oberfläche von O_{sp} = 96,9 m^2/g besaß, zeigte einen Wert für die Endabspaltung von 83,3 % der theoretischen Menge, wohingegen P VI, das mit 94,4 % Ethylenglycoldimethacrylat als Vernetzer hergestellt wurde, eine Endabspaltung von 61,8 % bei einer inneren Oberfläche von O_{sp} = 300,9 m^2/g besaß. Der Wert von 83,3 % für P I liegt in guter Übereinstimmung mit bereits früher erzielten[72]. Eine 100 %ige Abspaltung der Matrize kann bei makroporösen Polymeren nicht erwartet werden, da die besonders hochvernetzten Kerne vom Lösungsmittel nicht mehr erreicht werden[73]. Aus den Werten geht hervor, daß die Oberfläche kein unmittelbares Maß für die Zugänglichkeit der reaktiven Zentren darstellt; man muß vielmehr die Art und die Konzentration des Vernetzers und damit verbunden die Solvatation der Polymerketten und die Einlagerung der Matrizen ins Netzwerk in Rechnung stellen.

Von besonderer Bedeutung sind die Ergebnisse der Abspaltgeschwindigkeiten. Diese wurden im Durchflußverfahren ermittelt, indem nach bestimmten Zeitabständen die Menge der abgespaltenen Matrize mit Hilfe des Drehwertes bestimmt wurde.

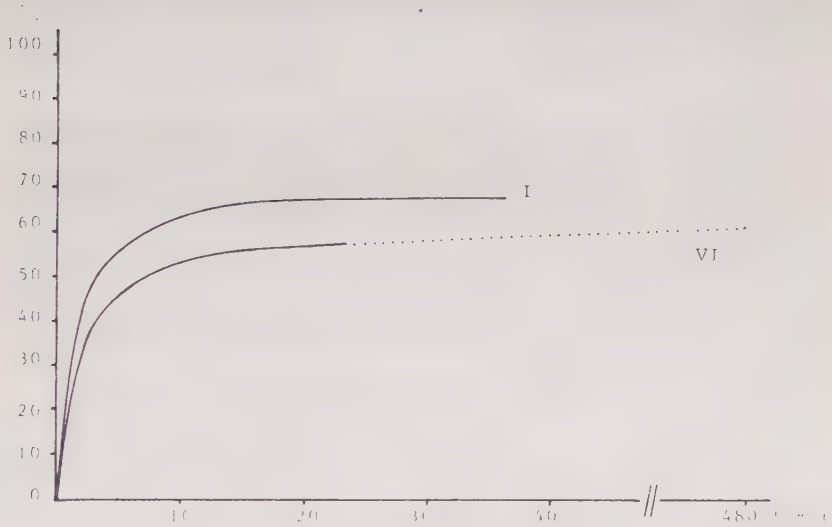


Abb. 14. Prozentuale Abspaltung von Polymer I und VI in Abhängigkeit von der Zeit

Aus Abb. 14 ist sofort die unterschiedliche Abspaltgeschwindigkeit der beiden Polymeren erkennbar. Das weniger hochvernetzte P I zeigt zu Beginn eine drastische Abspaltung und auch - wie oben erwähnt - eine höhere Endabspaltung. Dennoch liegen beide Abspaltgeschwindigkeiten über denen, die bei Polymeren ohne Dimethylaminomethylgruppe erzielt wurden [17h,72,74].

Diese Tatsache berechtigte zu der Hoffnung, die am niedermolekularen Modell gemachten Erfahrungen nun auch am Polymer in einem verbesserten chromatographischen Verhalten wiedergespiegelt zu sehen.

Zu diesem Zweck wurden die Polymere der Korngröße 32-45 µm in eine 25 cm lange Stahlsäule mit einem Innendurchmesser von 4 mm gepackt. Da die Güte der Packung einer Trennsäule einen unmittelbaren Einfluß auf die Auflösung und die Bodenzahl der Säule ausübt, wurden unterschiedliche Verfahren zur Füllung angewandt. Die üblicherweise bei Festkörpern verbreitete Trockenfüllmethode war nicht möglich, da durch Quellung schnell der maximale Arbeitsdruck (400 bar) der HPLC überschritten wurde. So blieb noch die "slurry packing"-Methode und die "balanced density"-Methode[75] übrig. Die Einzelheiten zur Arbeitstechnik stehen im experimentellen Teil. Nach dem Füllen wurde die Matrize durch Methanol/Wasser abgespalten, worauf die Säule mit Methanol, das je nach Versuch einen Restwassergehalt von 0,02-1 % aufwies, äquilibriert.

Jetzt konnte die Spezifität der Polymere untersucht werden, indem einmal die ursprünglich vorhandene Matrize p-Nitrophenyl-α-D-mannopyranosid und zum anderen ihr Antipode p-Nitrophenyl-α-L-mannopyranosid chromatographiert wurde. Aus dem so erzielten Trennfaktor α, der in der Chromatographie definiert ist als

$$\alpha = \frac{k'_D}{k'_L} = \frac{V_D - V_o}{V_L - V_o}$$

kann unmittelbar auf das Vermögen der reaktiven Zentren, die auf sie maßgeschneiderte Matrize wiederzuerkennen, geschlossen werden. k' ist der Kapazitätsfaktor

$$K'_{D,L} = \frac{V_{D,L} - V_o}{V_o}$$

V_D und V_L sind die Retentionsvolumen des D- und L-Mannosids und V_o ist das Retentionsvolumen einer nicht retardierten Substanz.

Aber schon die ersten Chromatogramme ergaben unsymmetrische Peaks mit einem "tailing", das eine nicht-lineare Absorptionsisotherme vermuten ließ.

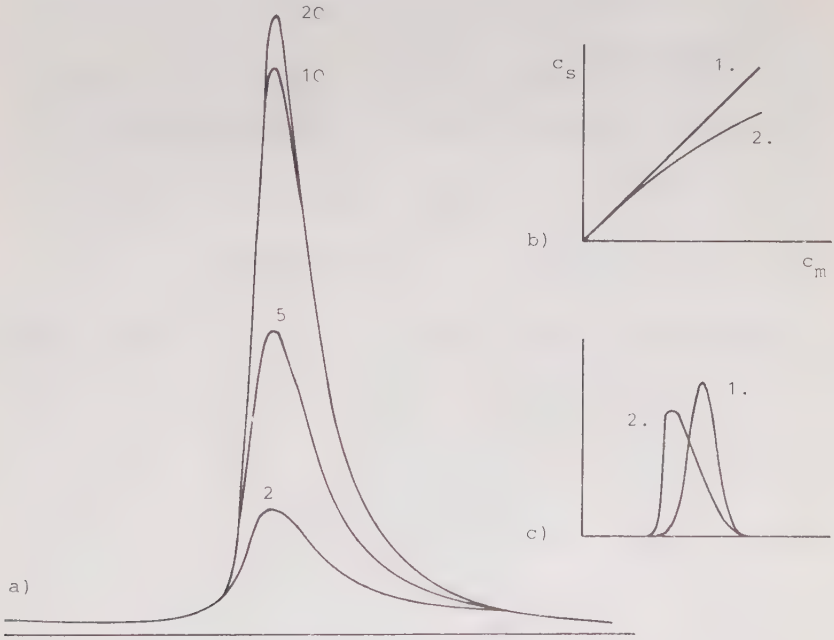


Abb. 15 a) Übereinandergezeichnete Chromatogramme von 2-20 µg L-Mannosid an P I_b (für 20 µg wurde die Abschwächung von 2^5 auf 2^6 vergrößert).

b) Lineare Isotherme (1.) und konvexe Isotherme (2.). c_s und c_m sind die Konzentrationen in der stationären und der mobilen Phase.

c) Resultierende Peaks für (1.): symmetrisch und (2.): "tailing".

So wurden die Retentionsvolumen auf ihre Mengenabhängigkeit untersucht und tatsächlich ergab sich bei steigender Konzentration eine Abnahme des Nettoretentionsvolumens t'_R; es fiel von 3,05 ml für 2 µg Substrat auf 2,75 ml für 20 µg, dementsprechend fielen die Kapazitätsfaktoren von 1,22 auf 1,10. Diese Tatsache allein erklärt aber noch nicht das für die geringe Menge von 2 µg Substrat durchaus vorhandene "tailing", man muß nur berücksichtigen, daß für vergleichende Messungen immer mit denselben Mengen gearbeitet wird. Die unsymmetrische Form der Peaks muß also noch andere Ursachen haben.

Zur Optimierung der chromatographischen Trennung wurden eine Reihe der äußeren Parameter geändert, um einen Einfluß auf die Auflösung zu erkennen. Aus der Formel für die Auflösung R_s

$$R_s = 2 \frac{t_{R2} - t_{R1}}{W_1 + W_2} \qquad W = \text{Basispeakbreite}$$

geht hervor, daß man eine möglichst große relative Retention bei möglichst kleinen Peakbreiten benötigt.

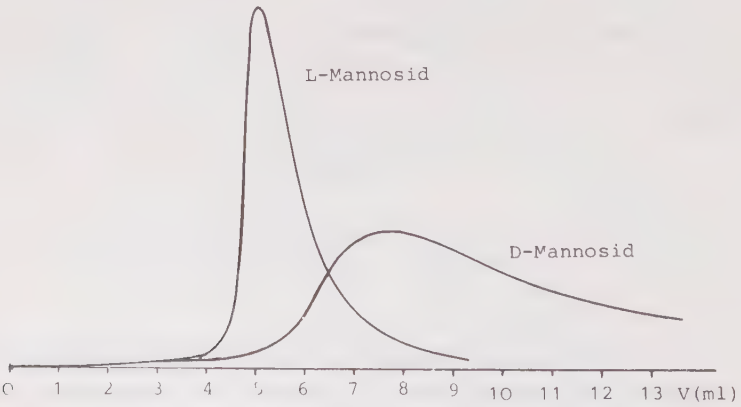


Abb. 16 Chromatogramm von jeweils 10 µg D- und L-4-Nitro-phenyl-mannopyranosid an P I_b bei 60°C. Laufmittel: Methanol 99,97 %; Fluß: 0,1 ml/min; α = 2,04

Wie in Abb. 16 zu sehen ist, ist die Selektivität (α = 2,04) der Säule gut, doch leider lassen die Peakbreiten und damit verbunden die Auflösung und die Bodenzahlen zu wünschen übrig. Die Bodenzahl n ist definiert als:

$$n = 5{,}54 \left(\frac{t_R}{b_{\frac{1}{2}}}\right)^2$$

$b_{\frac{1}{2}}$ = Peakbreite bei halber Höhe

Aus diesen Werten, die wie alle chromatographischen Daten in Tab. 9 aufgelistet sind, läßt sich mit früheren Arbeiten[68] ein Vergleich ziehen, falls jetzt noch zusätzlich Bodenzahlen von Substanzen ermittelt werden, die auch schon vorher zum Vergleich benutzt wurden. Auf PI_b konnte für 4-Nitrophenol n = 733 und für das Mannosid n = 61 ermittelt werden, während früher[68] das Ergebnis n = 1800 (4-Nitrophenol) und n = 20 (Mannosid) lautete. Die Verschlechterung des Wertes für 4-Nitrophenol kann auf die Wahl einer größeren Korngröße (32-45 µm) zurückgeführt werden, denn die Bodenzahl ist dem Quadrat (oder einer geringeren Potenz) des Teilchendurchmessers umgekehrt proportional; aber dennoch ist die Verbesserung der Bodenzahlen für das Mannosid offensichtlich. Bei anderen Versuchen wurden sogar Bodenzahlen von n = 100 erreicht (immer bezogen auf die 25 cm-Säule). Die geringen Bodenzahlen für PI_a können an einer schlechter gepackten Säule und an den größeren Teilchendurchmessern (45-63 µm) liegen.
Eine auffallend hohe Bodenzahl von n = 120 bei einem relativ kleinen α-Wert von α = 1,14 hatte P IV. Dieses Polymer zeigte bei der Bestimmung der spezifischen Oberfläche keinen meßbaren Wert; es war nicht makroporös, sondern nur quellungsporös. Zur Interpretation dieser Daten muß man sich den Weg eines Substrat-

moleküls durch das Polymer auf molekularer Ebene vor Augen halten. Um zu den spezifischen Zentren mit den reaktiven Boronsäurehaftgruppen zu gelangen, muß das Mannosid aus dem Laufmittel, welches hauptsächlich durch die größeren Poren strömt, in das dichtere Netzwerk hineindiffundieren. Man kann aufgrund der Copolymerisationsparameter annehmen, daß die meisten Haftgruppen in den Kernen angeordnet sind und daß ihre Spezifität mit der Vernetzungsdichte ansteigt. Eine Ableitung der Spezifitätsverteilung befindet sich bei Wulff et al.[17i)]. Sind nun die hochspezifischen Hohlräume durch die fehlende innere Oberfläche nicht erreichbar, so bleibt dem Substrat nur noch die Wechselwirkung mit den weniger spezifischen peripheren Randgruppen, wobei die Selektivität zwangsläufig gering sein muß. Durch die verminderte Diffusion ergeben sich höhere Bodenzahlen, und zwar sowohl für das L- als auch das D-Mannosid. Sind die Haftwechselwirkungen spezifisch, erhält man für das ursprünglich nicht gebundene L-Mannosid immer Bodenzahlen, die um ein Mehrfaches über denen der D-Form liegen, was daran liegt, daß die sterischen Anforderungen für die Einlagerung des D-Mannosids größer sind als beim Enantiomeren. Es wird auch besser im Hohlraum fixiert. Beim L-Mannosid, etwas weniger beim D-Mannosid, muß immer noch mit einer Haftung über nur eine Boronsäureester-Gruppe gerechnet werden, die zur spezifischen Haftung nicht viel beiträgt. Es besteht also ein unmittelbarer Zusammenhang zwischen dem Verhältnis der Bodenzahlen und dem Trennfaktor α. Hat die innere Oberfläche erst einmal einen hohen Wert erreicht (für PI ist O_{sp} = 96,9), so ist ihre absolute Größe von untergeordneter Bedeutung (für P V ist O_{sp} = 421); die erzielten α-Werte liegen in der gleichen Größenordnung.

Einen erheblichen Einfluß auf die Selektivität hat die Temperatur der Trennsäule, eine Beobachtung, die bei allen untersuchten Polymeren gemacht wurde. Wird zum Beispiel bei PI_b die Temperatur von 40°C über 50°C auf 60°C angehoben - bei sonst identischen Versuchsbedingungen - so stieg der α-Wert von 1,46 über 1,72 auf 2,04 und gleichzeitig erhöhten sich die Bodenzahlen. Man kann annehmen, daß sich durch eine Temperaturerhöhung das Gleichgewicht am Polymer schneller und vollständiger einstellt, wobei noch zusätzlich durch Quellung und vermehrte Solvatation reaktive Zentren vom Substrat erreicht werden können, die bei niedrigerer Temperatur in nicht erreichbaren, dicht vernetzten Regionen verborgen blieben. So steigt die Spezifität mit der Anzahl der erreichbaren spezifischen Hohlräume, wobei gleichzeitig durch verbesserte Diffusion die Peaks schärfer werden. Zusätzlich ist noch zu berücksichtigen, daß die Polymerisationen bei Temperaturen zwischen 60 und 80°C vorgenommen wurden, was natürlich einen Einfluß auf die Polymerstruktur und die Quellbarkeit hat. Liegt die Temperatur nach der Abspaltung der Matrize bei der Untersuchung niedriger, so muß man mit Relaxationserscheinungen und Schrumpfungen rechnen. Wenn die Temperatur der Polymerisation einen großen Einfluß auf die Spezifität ausübt, müßten Polymere, die bei niedrigerer Temperatur hergestellt würden, bei eben diesen Temperaturen ein optimales Verhalten zeigen.

Einen weiteren wichtigen Einfluß auf das Trennungsvermögen der Polymere hat das Lösungsmittel, hier besonders der Wassergehalt des verwendeten Methanols. Dieser darf einen gewissen Wert nicht überschreiten (∿ 2 %), da dann keine Spezifität mehr nach-

gewiesen werden kann. Aber schon geringe Variationen zeigen einen deutlichen Effekt; so wird beim Übergang bei PI_b von Methanol 99,9 % auf 99,97 % ein Anstieg des Trennfaktors von α = 1,50 auf α = 1,72 beobachtet, wobei gleichzeitig die Bodenzahl sinkt. Das Wasser übt einen Einfluß auf die Gleichgewichtslage der Boronsäureesterspaltung und -bildung aus, da es unmittelbar an der Reaktion beteiligt ist. Ohne Wasser muß man mit dem im Überschuß vorhandenen Methanol eine Umesterung formulieren, die offensichtlich langsamer vonstatten geht.

Der wichtigste Parameter zur Erzielung einer guten Trennung ist die Pumpgeschwindigkeit; je langsamer das Fließmittel strömt, um so höher werden die α-Werte. Diese Tatsache wird durch einen Versuch untermauert, der nach der Art eines batch-Versuches durchgeführt wurde[76]: Ein abgespaltenes Polymer wird mit dem Racemat der Matrize äquilibriert und durch eine zeitabhängige Entnahme von Proben wird mit Hilfe des Drehwertes die bevorzugte Einlagerung der ursprünglich vorhandenen Matrize ermittelt. Es zeigte sich, daß eine optimale Anreicherung erst nach ca. einer Stunde erreicht wird, was eine thermodynamische Kontrolle der Trennung beweist. Also muß auch bei der Chromatographie dem dynamischen Gleichgewicht möglichst viel Zeit zur Einstellung gelassen werden, um das Optimum an Selektivität zu erreichen. Die Flußraten wurden deshalb bis an die Grenze der apparativen Möglichkeiten auf 0,1 ml/min herabgesetzt. Der Theorie nach sollte man bei einer vollkommeneren Gleichgewichtseinstellung schärfere Peaks beobachten, doch die Bodenzahlen blieben in etwa konstant (PI_a, PV). Man muß jedoch bedenken, es hier mit zwei gegenläufigen Effekten zu tun zu

haben; sind die Strömungsgeschwindigkeiten sehr klein, so erhält man aus prinzipiellen Gründen durch Diffusion eine Bandenverbreiterung, wie aus der van-Deemter-Gleichung[77] hervorgeht. Diese beiden unterschiedlichen Einflüsse lassen sich aber nicht separieren, man kann bei konstanten Bodenzahlen nur annehmen, daß sie aus oben genannten Gründen der Gleichgewichtsverbesserung gestiegen sind und gleichzeitig durch Diffusion gesunken sind.

Betrachtet man in Tab. 9 die Retentionsvolumen der Polymere V und VI, so fällt sofort deren außergewöhnliche Höhe auf. Bei P V wurde 70 %iges Divinylbenzol als Comonomer und Vernetzer benutzt und bei P VI reines Ethylenglycoldimethacrylat. Die Bodenzahlen sind bei beiden Polymeren recht gering, doch liegt ihr α-Wert, der wiederum mit der Pumpgeschwindigkeit und dem Wassergehalt variiert, in einer brauchbaren Größenordnung. Besonders hoch ist die Selektivität von P VI mit einem Wert von $\alpha = 2{,}43$, wobei noch die relativ hohe Pumpgeschwindigkeit von 0,5 ml/min in Betracht gezogen werden muß. Bei niedrigeren Pumpgeschwindigkeiten, die eine noch bessere Trennung ergeben müßten, wurden die Chromatogramme so breit, daß kaum ein Maximum erkannt werden konnte. Diese Ergebnisse stimmen mit denen überein, die bei Optimierungsarbeiten am Polymer im Arbeitskreis erzielt wurden[74]. Auch dort wurde mit dem Vernetzer Ethylenglycoldimethacrylat im batch-Verfahren ein hoher Wert von $\alpha = 3{,}64$ erzielt.

Man muß annehmen, daß der "weichere" Vernetzer Ethylenglycoldimethacrylat in dieser Konzentration (94,4 Gew. %) gerade in der Lage ist, einen optimalen Abdruck der Matrize aufzubauen und

zu fixieren. Beim "härteren" Vernetzer Divinylbenzol konnten keine signifikanten Selektivitätsverbesserungen mit steigender Konzentration festgestellt werden[74]. Durch die hohe Vernetzungsdichte wird zwar die Spezifität gesteigert, sie muß jedoch durch eine geringere Zugänglichkeit erkauft werden. Dies äußert sich, wie oben schon erwähnt, in einer geringeren Endabspaltung für P VI und in einer kleineren Abspaltgeschwindigkeit, woran auch die hohe Oberfläche nichts ändert.

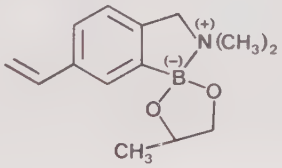
Soll weiterhin mit diesem Vernetzer bei chromatographischen Versuchen gearbeitet werden, so muß ein Laufmittelsystem gefunden werden, das ähnlich günstige Eigenschaften wie das Methanol beim Divinylbenzol besaß. Generell sollen hier einmal die Parameter zusammengestellt werden, deren Optimierung für die Zukunft einen noch weitaus günstigeren Einsatz der "Enzymanalogen Polymere" erwarten läßt:

Die Polymerstruktur sollte durch Variationen der Monomeren und der Polymerisationsbedingungen weiter optimiert werden.

Die verwendeten Matrizen sollten keine Nitrogruppen mehr enthalten, da diese die Polymerstruktur durch Inhibierungs- und Übertragungsreaktionen[78] negativ beeinflussen können. Aber schon der Phenylrest kann durch π-π-Wechselwirkungen mit der Polymermatrix (DVB) Anlaß zu Peakverbreiterungen geben und sollte deshalb ersetzt werden. Die Teilchendurchmesser sollten wesentlich reduziert werden (5-10 µm) um negative Diffusionseinflüsse zu vermindern. Hier bietet sich auch ein Aufziehen der Polymermatrix auf einheitliche kleine Kügelchen an. Dabei könnte dann von einem räumlichen Abdruck mit zwei Haftgruppen auf einen mehr flächigen mit drei Haftgruppen übergegangen werden. Die lineare Geschwindigkeit des Eluenten sollte durch Verwendung eines größeren Säulendurchmessers (8-10 mm) um den Faktor 5 herabgesetzt werden.

3. Affinitätschromatographische Untersuchungen und Bestimmung von Dissoziationskonstanten

Verbindung 21 stellt ein völlig neuartiges Monomer dar, von dem die Bindungseigenschaften im Rahmen der Affinitätschromatographie untersucht werden sollten. Dieses Kapitel befaßt sich also nicht mit chiralen Hohlräumen, sondern mit Trennungen von Substanzen, die von Boronsäuren reversibel gebunden werden.
Damit von 21 ein Polymer hergestellt werden konnte, mußte die Boronsäure während der radikalischen Polymerisation geschützt werden. So wurde ihr trimeres Anhydrid 22 mit (RS)-1,2-Propandiol zu (N-B)-2-[2-(Dimethylaminomethyl)-5-vinyl-phenyl]-(4RS)-4-methyl-1,3,2-dioxaborolan 25 umgesetzt.



25

Auch bei dieser Verbindung mit einer Vinylgruppe konnte durch ^{11}B-Spektroskopie eine B-N-Koordination festgestellt werden; die Verschiebung betrug δ = 14,3 ppm.
25 wurde nun unter den gleichen Bedingungen wie 24 mit 50 %igem Divinylbenzol in einem Inertlösungsmittel radikalisch zu einem makroporösen Netzwerk polymerisiert. Die genaue Zusammensetzung für dieses Polymer VII befindet sich in Tab. 4. Für die innere Oberfläche ergab sich ein Wert von O_{sp} = 339,8 m^2/g. Nach dem Zerkleinern, Mahlen und Sieben wurde die Korngrößenverteilung 32-45 µm zur Füllung der Chromatographie-Säule benutzt. Danach

wurde das Propandiol durch ein Methanol/Wasser-Gemisch 9:1 abgespalten und die Säule konnte nacheinander mit den unterschiedlichen Laufmitteln konditioniert werden. Es wurde erwartet, daß die Dihydroxyborylgruppe besonders spezifisch auf Diole reagieren würde, was in Tab. 5 dokumentiert wird. Die aufgeführten Substanzen wurden in den angegebenen Laufmitteln einzeln in den Chromatographen eingespritzt und aus den erhaltenen Chromatogrammen wurde der Kapazitätsfaktor k' und die Bodenzahl n bestimmt.

Die Variation des Wassergehaltes von 0,03 % über 1 % zu 5 % macht sich besonders deutlich in der Abnahme der Kapazitätsfaktoren der Diole bemerkbar, wo das Wasser unmittelbar in das Reaktionsgleichgewicht eingeht. Doch hat man bei einer Chromatographie an einer immobilisierten Boronsäure auf Polystyrolbasis nicht nur die Wechselwirkungen Ligand/Haftgruppe zu betrachten, sondern muß auch hydrophobe- und π-π-Wechselwirkungen mit berücksichtigen; zum Vergleich mitchromatographiertes Benzol zeigte demzufolge bei zunehmendem Wassergehalt eine verstärkte Retardierung.

Monoalkohole, Amine und aromatische Diole wurden nicht stark gebunden, wohingegen Benzoesäure unter neutralen Bedingungen äußerst stark zurückgehalten wurde, was sich beim Wechsel auf das basische Laufmittel Methanol + Triethylamin sofort änderte. Ein interessantes Ergebnis ergab der Vergleich der Bodenzahlen. Für p-Nitrophenylmannosid lagen die Werte wieder unter 100, während für Benzylamin der höchste Wert bei 429 lag. Werden diese Bodenzahlen mit denen aus Kapitel 2 verglichen, so liegen die hier erzielten Werte relativ höher, was daran liegen mag, daß auf P VII die Dihydroxyborylgruppen vereinzelt sind und mit

Laufmittel	Phenyl-alanin	Benzoe-säure	Benzyl-amin	Benzyl-alkohol	Resor-cin	Hydro-chinon	Brenz-catechin	Phenyl-ethandiol	p-Nitrophenyl-mannosid	Wert
Methanol	0,86	4,50	1,20	1,00	0,74	0,70	1,34	3,94	3,91	k'
99,97 %	232	36	429	335	330	284	266	112	46	n
Methanol	0,79	4,90	1,75	1,06	0,72	0,70	1,37	3,69	3,29	k'
99 %	214	32	384	417	365	256	320	135	54	n
Methanol	0,79	7,25	1,25	1,16	0,76	0,71	1,34	3,22	2,5	k'
95 %	155	33	266	376	340	258	266	128	91	n
Methanol 99,97 % mit	0,40	0,38	0,97	0,79	0,51	0,51	1,08	3,40	3,06	k'
0,1 % Triethylamin	304	333	359	328	282	256	310	117	46	n
Methanol 99,97 % mit	0,08	0,90	0,11	0,79	0,54	1,06	1,46	5,11	2,64	k'
0,1 % Salpetersäure	312	306	385	359	370	210	33	120	103	n

Tab. 5. Ergebnisse der chromatographischen Untersuchungen auf P VII, Fluß 0,2 ml/min, Temp.: 40°C

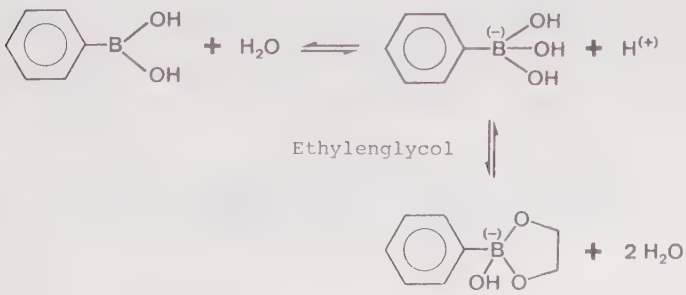
dem Mannosid nur noch einen Chelatring bilden können. Insgesamt bestätigt dieses Ergebnis die These, daß nicht die Geschwindigkeit der Gleichgewichtseinstellung Boronsäure-Boronsäureester die breiten Peaks verursacht, sondern die Diffusion besonders großer Moleküle in den Mikroporen des Netzwerkes so stark behindert ist, daß die Signale zwangsläufig verbreitert sind.

Eine Chromatographie an Boronsäure modifizierten Netzwerken mit rein organischen Lösungsmitteln, in denen die hier vorgestellte katalytische Nachbargruppe zur Wirkung käme, findet sich in der Literatur äußerst selten. So trennte K. Krohn et al.[79] Glykolipide in Chloroform/Methanol = 10:2 mit kleinen Anteilen an Wasser. Die gewöhnlich benutzten Elutionsmittel sind entweder Puffersysteme oder Wasser. An dieser Stelle muß einmal auf die große Anwendungsbreite in Biochemie, Biologie und Medizin der Boronsäure-Polymere hingewiesen werden, die man durch Polymerisation, Polykondensation und durch chemische Modifizierung synthetischer und natürlicher Polymere erhalten kann. Sie werden zur analytischen und präparativen chromatographischen Trennung von Kohlenhydraten[24], Nucleosiden[80], Nucleotiden[81] und von Tyrosin/Dopa-Mischungen[82] verwendet. Als Träger fungieren bei den synthetischen Polymeren meist Styrolcopolymere, Methacrylcopolymere oder Polyacrylamid und bei den natürlichen Polymeren Cellulose oder Sephadex. Dabei ist die Reaktionsfähigkeit der Boronsäuren nicht auf Diole beschränkt, sondern es lassen sich ebenso gut Polyole, Diphenole, Diamine, Aminoalkohole trennen. Auf die Verwendung immobilisierter Boronsäuren als Schutzgruppe[83] soll hier nicht näher eingegangen werden, obwohl gerade

diese Methode zur selektiven Abwandlung von Kohlenhydraten eine wichtige Rolle spielt[84,85].

Die ältere Methode einer Zuckertrennung, nämlich die auf einem Anionenaustauscher-Harz mit Hilfe eines Borat-Puffers[86], wurde von der neueren Technik weitgehend verdrängt, da eine Wiedergewinnung des Zuckers immer mit einer Abtrennung vom Borat verbunden war. Dieser Nachteil haftet auch immer noch vielen Trennungen an immobilisierten Boronsäuren an, da auch hier mit Rücksicht auf die pH-Abhängigkeit der Retentionsfaktoren mit diversen Puffern gearbeitet wird[87]. So hat es nicht an Versuchen gefehlt, Systeme zu entwickeln, die mit reinem Wasser als Eluens auskamen[88].

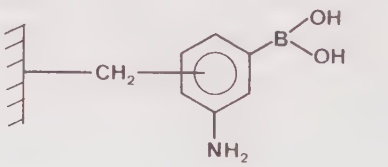
Die Stabilität eines Boronat-Diol-Komplexes hängt ab von der Dissoziation der Boronsäure und des Diols und von den konformativen und strukturellen Eigenschaften des Diols[89]. Da an den Eigenschaften des Liganden wenig zu ändern ist, wurde durch Variation an der Boronsäure versucht, die Esterbildungseigenschaften zu verbessern. Je weiter die Boronsäure dissoziiert ist, desto größer ist der pH-Bereich in dem Esterbildung eintritt. Man muß sich dabei vor Augen halten, daß Boronsäuren Anhydrosäuren darstellen, die mit Basen unter Bildung komplexer Anionen reagieren.

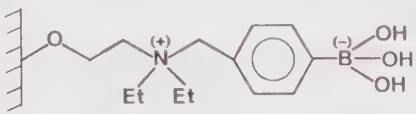


Es ist offensichtlich, daß elektronenziehende Gruppen im aromatischen Ring die negative Ladung stabilisieren können. So findet man auch einen Gang in den Dissoziationskonstanten der unterschiedlichen substituierten Phenylboronsäuren[90,91,92].

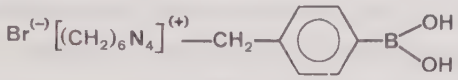
4-Methylphenylboronsäure	$pK_a = 9{,}30$	3-Nitrophenylboronsäure	$pK_a = 7{,}30$
Phenylboronsäure	$pK_a = 8{,}86$	4-Nitrophenylboronsäure	$pK_a = 7{,}15$

Entsprechend diesen Werten wurde eine pH-Abhängigkeit der Komplexbildung mit Diolen gefunden[93]; so liegt zum Beispiel der Beginn der Reaktion mit D-Glucose bei Phenylboronsäure um pH 7 und bei 3-Nitrophenylboronsäure um pH 6.
Diese Art der Stabilisierung bewirkt also keine drastische Veränderung im Komplexbildungsverhalten der Phenylboronsäuren; es gibt aber noch eine andere, nämlich die Einführung einer Aminogruppe in der Seitenkette. Schon J. Solms und D. Deuel[94] konnten mit Hilfe der 3-Aminophenylboronsäure, die mit Formaldehyd zu einem Harz kondensiert wurde, Trennungen von Zuckergemischen vornehmen, und zwar schon mit Wasser als Laufmittel. A. M. Yurkevich, dem die Ausbeuten bei der Synthese von 3-Aminophenylboronsäure zu gering waren[95], entwickelte eine Reihe 4-substituierter Phenylboronsäuren mit einem quartären Stickstoffatom[96,97,98], die an den Träger Sephadex gebunden wurden:

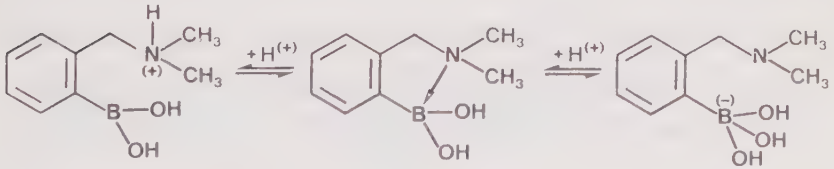




In diesem [2-{[(4-Boronophenyl)-methyl]-diethylammonio}-ethyl]-Sephadex wird die Ladung am Bor durch einen bipolaren Zustand stabilisiert. Eine Messung des pK_a-Wertes war nicht möglich, da diese Substanz direkt am Polymer erzeugt wurde. Aber für eine andere quaternäre Ammoniumverbindung wird für die bis dahin stärkste Boronsäure eine Säurekonstante von pK_a = 7,04 angegeben[98], für {4-[(Hexamethylentetramin)methyl]-phenyl}-boronsäure:



So lag es nahe, die hier synthetisierte Verbindung 21 auf ihren pK_a-Wert zu untersuchen. Es war zu erwarten, daß durch die räumliche Nähe des Stickstoffes am Bor ein starker Effekt auf die Dissoziationskonstante der Aminoboronsäure ausgeübt würde. Auch bei den Aminocarbonsäuren ist das α-Derivat stärker dissoziiert als das β-Derivat usw. Es wurde aber nicht 21 untersucht, sondern die Stammverbindung ohne Vinylgruppe, da man annehmen muß, daß diese Verbindung die Verhältnisse am Polymer besser beschreibt.



Wird die 2-(Dimethylaminomethyl)-phenylboronsäure in Wasser gelöst, so kann man obige Gleichgewichte formulieren, die sich je

nach pH-Wert der Lösung einstellen werden. In saurer Lösung ist der Stickstoff protoniert und in alkalischer Lösung liegt die Boronsäure als tetrahedrales Anion vor.

Zur Bestimmung der Dissoziationskonstanten wurde der pH der halbneutralisierten Aminoboronsäure mit Hilfe einer Glaselektrode gemessen. Dazu wurde eine sehr verdünnte Lösung (0,016 mol/l) jeweils mit 0,1 N-Natronlauge und -Salzsäure auf einem Titrierautomaten titriert. Die Berechnungen erfolgten aufgrund der Henderson-Hasselbalchen Puffergleichung ohne Berücksichtigung von Aktivitäten, da schon früher von D.L. Yabroff et al.[99] gezeigt wurde, daß bei verdünnten Lösungen von Säuren mit der Stärke der Phenylboronsäure die Werte der titrierten Konstanten sehr gut mit denen der klassisch ermittelten wahren thermodynamischen Dissoziationskonstanten übereinstimmen. Zu dem gleichen Ergebnis kam H.S. Simms[100] bei Untersuchungen von Aminocarbonsäuren. So wurden zur Überprüfung der Meßanordnung die Dissoziationskonstanten von L-Phenylalanin, Glycin und Phenylboronsäure gemessen und mit den bekannten Werten verglichen; die Abweichungen betrugen 0; 0,2; 0,4 und 2 %.

Das Ergebnis für die 2-(Dimethylaminomethyl)-phenylboronsäure lautet:

$$pK_1 = 5{,}2 \text{ und } pK_2 = 11{,}8.$$

Der sich daraus errechnete Isoelektrische Punkt von 8,5 wurde auch nach dem Auflösen der Aminoboronsäure in Wasser erreicht.

Mit diesem Wert von $pK_1 = 5{,}2$ stellt diese 2-(Dimethylaminomethyl)-phenylboronsäure die wohl stärkste Boronsäure zur Zeit dar.

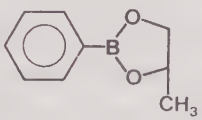
Rechnet man zu diesem Wert noch ∿ 0,5 Einheiten hinzu (Vergleich Phenylboronsäure/4-Methylboronsäure) so trügen die Polymere mit der polymerisierten Verbindung 21 mit dem geschätzten pK_a-Wert von ∿ 5,7 die am stärksten saure immobilisierte Boronsäurehaftgruppe. Mit diesem Polymer ist der Komplexbildungsbereich stark erweitert und es ist möglich, auch extrem alkaliempfindliche Substanzen im Sauren zu chromatographieren. Es wurden bereits auf P VII erste Versuche der Chromatographie einmal mit dest. Wasser (pH 6) und zum anderen mit einem Citrat-Puffer (pH 5) als Eluenten und den in Tab. 5 angegebenen Substanzen gemacht. Dabei zeigte sich durchaus Retardierung in diesem Milieu, jedoch waren die negativen Auswirkungen der hydrophoben Wechselwirkungen bei diesem hochvernetzten makroporösen Polymer groß. So ist es für die Zukunft zur Erzielung optimaler Ergebnisse wichtig, den Vernetzergehalt stark herabzusetzen und auch eventuell kleine Anteile an organischen Lösungsmitteln hinzuzusetzen. Dabei müssen Änderungen der Dissoziationskonstanten durch veränderte Dielektrizitätskonstanten berücksichtigt werden. Auch könnte versucht werden, durch einen Spacer den "Bindungsarm" zwischen Polymer und Phenylhaftgruppe zu verlängern, um so eine optimale Zugänglichkeit zur Boronsäure zu ermöglichen

Eine Möglichkeit, die der HPLC innewohnenden Vorteile - kurze Analysendauer, hohe Auflösung - auch auf die Affinitätschromatographie zu übertragen, wurde von K. Mosbach et al.[101] entwickelt (HPLAC). Er zog eine Boronsäurehaftgruppe praktisch als monomolekulare Schicht auf sehr kleine (10 µm) poröse Silicagel-Kügelchen auf und erzielte mit dieser Technik aufgrund wesentlich verminderter Diffusion sehr hohe Bodenzahlen.

Wird unser neues Polymer in der angegebenen Weise modifiziert, wird es sicher bei der Analyse und der Abtrennung biologisch wichtiger Substanzen eine große Rolle spielen, und zwar einmal in organischen und zum anderen in wäßrigen Systemen.

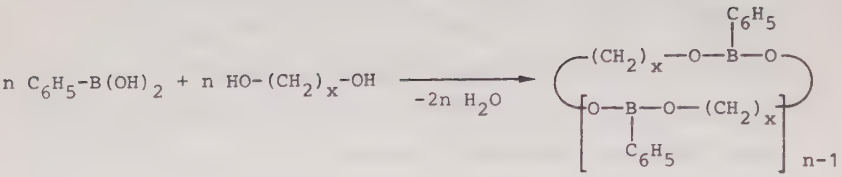
4. Nachweis eines intermolekularen Esteraustausches

In Kapitel 1 wurde von dampfdruckosmometrischen, konzentrationsabhängigen Molekulargewichtsbestimmungen von Aminoboronsäureestern und Boronsäureestern berichtet. Dabei ergaben sich für



12

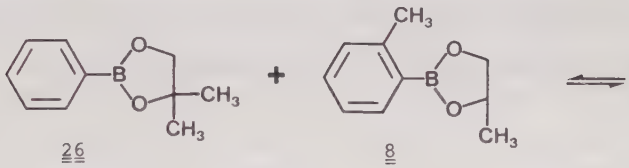
12 im Konzentrationsbereich von 66,5 bis 514,5 mmol/l Molekulargewichte von 176 bis 193 g/mol. Eine Extrapolation auf die Konzentration c = 0 ergab den theoretischen Wert von 162 g/mol. Dies bedeutet, daß Phenylboronate nur bei unendlicher Verdünnung als Monomere vorliegen würden, aber schon bei niedrigen Konzentrationen entweder assoziieren oder in einer Austauschreaktion untereinander reagieren. Die Bildung von Assoziaten, die man sich über gegenseitige B-O-Wechselwirkungen vorstellen kann, wird schon seit langem in der Literatur vorgeschlagen[27,102], wohingegen Austauschreaktionen erst in neuerer Zeit von U.W. Gerwarth untersucht wurden[103,104]. Er interessierte sich insbesondere für das Verhalten höhergliedriger Borheterocyclen, die er durch Kondensation von 1,5-Pentandiol, 1,6-Hexandiol, 1,10-Decandiol und 1,12-Dodecandiol mit Phenylboronsäure erhielt. Diese Verbindungen liegen jedoch unter Normalbedingungen nicht als Monomere vor, sondern als Gemisch verschieden großer cyclischer Oligomere[105].



Als Vergleichsverbindungen wurden die fünf- und sechsgliedrigen Borheterocyclen 2-(3-Tolyl)-1,3,2-dioxaborolan und 2-Phenyl-5,5-dimethyl-1,3,2-dioxaborinan untersucht, indem sie in Substanz miteinander vermischt wurden. Durch zeitabhängige Aufnahmen von Massenspektren des Gemisches wurde anhand der Molekülpeaks ein Esteraustausch beobachtet, der stark temperaturabhängig war; bei 25°C war ein Gleichgewicht nach drei Tagen noch nicht erreicht, während bei 110°C die Gleichgewichtseinstellung ca. zwei Stunden benötigte. Nun sagt aber das Verhalten eines sechsgliedrigen Ringes noch nichts darüber aus, wie und ob fünfgliedrige Ringe untereinander reagieren, denn es ist allgemein bekannt, daß Borinane schneller gebildet werden als Borolane[106]. Auch ist die Massenspektrometrie zur quantitativen Bestimmung eine diffizile Methode; so sind nicht nur die Ionisationspotentiale der einzelnen Verbindungen zu berücksichtigen, sondern auch die unterschiedlichen Flüchtigkeiten im Vakuumsystem des Gerätes.
Zur genauen Untersuchung eines Ligandenaustausches unserer fünfgliedrigen Heterocyclen wurde die Gaschromatographie benutzt, nachdem vier Substanzen gefunden wurden, die sich auf der Säule OV 17 unzersetzt trennen ließen. 8, 9 und 12 sind bereits in Kapitel 1 beschrieben worden und 26 wurde durch Reaktion von Triphenylboroxin mit 2-Methyl-1,2-propandiol erhalten.

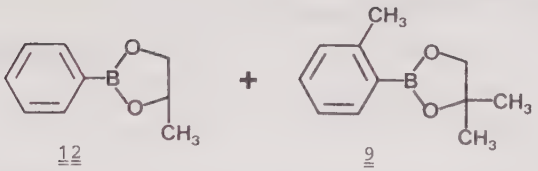
Werden nun zwei dieser doppelt indizierten Substanzen - einmal

am Phenylring und zum anderen am Heterocyclus - miteinander vermischt und anschließend in definierten Zeitabständen chromatographiert, so läßt sich am Erscheinen und Anwachsen der Peaks für die zwei möglichen Reaktionsprodukte und am Kleinerwerden der Peaks für die Ausgangsverbindungen, ein möglicher Esteraustausch zeitlich erfassen.



26 8

(5)



12 9

Reaktionsgleichung (5) skizziert das sich einstellende Austauschgleichgewicht für den Fall, daß 26 und 8 miteinander zur Reaktion gebracht werden. Man kann davon ausgehen, daß die zur Indizierung verwendeten Methylgruppen zwar einen Einfluß auf die Reaktionsgeschwindigkeit ausüben, dieser jedoch nicht allzu groß ist.

Da 8 und 26 bei Raumtemperatur flüssig sind, konnte ihr Austauschverhalten sowohl in Substanz als auch in großer Verdünnung in wasserfreiem Benzol untersucht werden.

Beim Austausch in Substanz war das Gleichgewicht nach einer Stunde erreicht, wie die Peaks der vier Substanzen im Chromatogramm anzeigten.

Damit ist zum erstenmal gezeigt, daß Borolane nicht nebeneinander als inerte Individuen existieren, die höchstens durch Assoziationen miteinander verbrückt sind, sondern daß fortlaufend ein intermolekularer Esteraustausch stattfindet.

Interessanter aber ist die Geschwindigkeit eines Esteraustausches in verdünnter Lösung, da die Borolane meist in diesem Zustande gehandhabt werden. Zu diesem Zweck wurden 26 und 8 in wasserfreiem Benzol gelöst (je 0,454 mol/l).

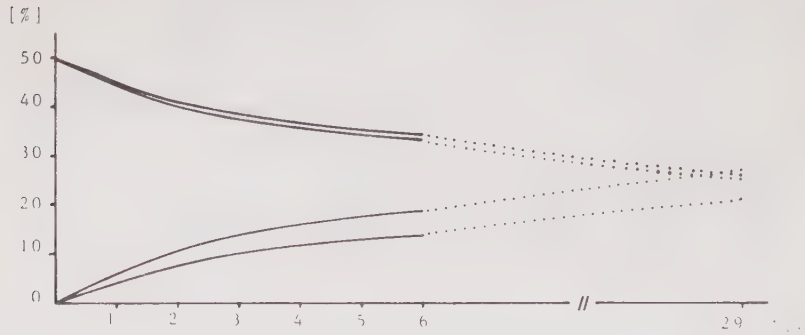


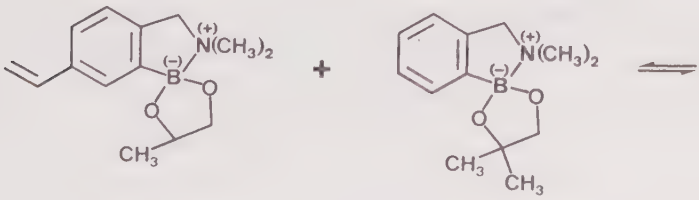
Abb. 17 Zeitabhängiges Austauschgleichgewicht von 26 + 8 $\rightleftarrows$ 12 + 9. Anfangskonzentration an 26 und 8 je 0,454 mol/l in Benzol. Reaktion bei Raumtemperatur (22°C).

Abb. 17 zeigt das Ergebnis; nach 29 Stunden war das Gleichgewicht fast erreicht, eine Kontrollmessung nach 100 Stunden ergab nur noch eine geringe Änderung.
In Kapitel 1 wurde bereits von einem Ester/Diol-Austausch berichtet - auf den in Kapitel 5 näher eingegangen wird - der durch katalytische Mengen Base wesentlich beschleunigt wird.
So galt es auch hier zu untersuchen, inwieweit sich die Geschwin-

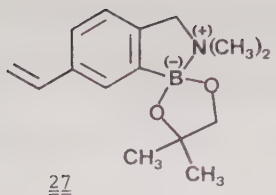
digkeit der Esteraustausch-Gleichgewichtseinstellung durch Amine beeinflussen läßt, zumal diese katalytische Funktion bei den Aminoboronsäureestern direkt im Molekül vorhanden ist. Wie oben erwähnt, reagieren Borinane schneller als Borolane; bei ersteren können sich spannungsfreie Sechsringe ausbilden, während Fünfringe nur mit einem tetrahedralen Bor spannungsfrei sind[24]. Es ist also zu erwarten, daß sich Fünfringe in ihrem Reaktionsverhalten an Sechsringe annähern, wenn durch ein Amin die Hybridisierung am Bor nach sp^3 geändert wird. In diesem Zusammenhang steht auch die größere Stabilität von Borolan-Addukten im Verhältnis zu Borinan-Addukten[107].

So wurde zu der äquimolaren Lösung von 26 und 8 in Benzol in der angegebenen Konzentration eine katalytische Menge Piperidin (0,04 mol/l) hinzugefügt, wobei nach einer Minute das Ausmaß des Austausches durch Chromatographie erhalten wurde; das Gleichgewicht hatte sich schon nach dieser kurzen Zeit vollständig eingestellt, womit sich die angestellten Überlegungen bestätigt haben.

Jetzt war es natürlich von großem Interesse, die Aminoboronsäureester selbst zu untersuchen. Dies war dadurch möglich, daß mit 25 auch eine Indizierung des Phenylringes gegeben ist.

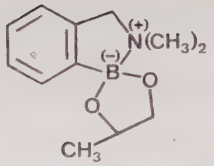


25 3



27

+



2

(6)

Gleichung (6) beschreibt den Esteraustausch. 2 und 3 wurden schon in Kapitel 1 beschrieben, während 27 hier nur spektroskopisch nachgewiesen wurde. Da sich die Verbindungen gaschromatographisch nicht unzersetzt trennen ließen, wurde hier die Massenspektroskopie zur Bestimmung eines Austausches eingesetzt.

Zur Vermeidung von Komplikationen durch Lösungsmittelreste wurden 25 und 3 im äquimolaren Verhältnis in Substanz miteinander vermischt. Ein nach fünf Minuten aufgenommenes Massenspektrum zeigte bereits vollständigen Austausch durch die Intensitäten der Molekülpeaks der Massen m/e 219, 233, 245 und 259. Der Unterschied in den Flüchtigkeiten, bedingt durch die Vinylgruppe, spiegelte sich darin wieder, daß die beiden Peaks der geringeren Massen um den Faktor 5 intensiver waren als die der beiden größeren.

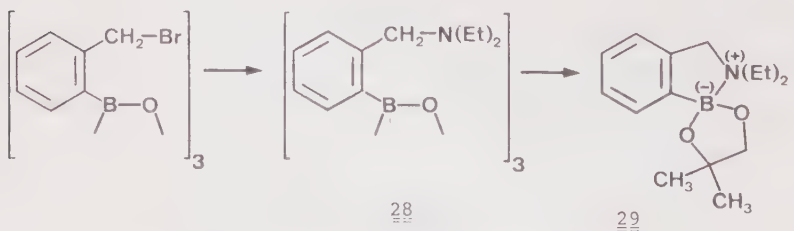
Vergleiche der Reaktivitäten Aminoboronsäureester/Boronsäureester + Amin lassen sich hier bedingt durch unterschiedliche Reaktionsbedingungen nicht anstellen. Dieser Nachweis eines schnellen intermolekularen Esteraustausches bei Aminoboronsäureestern erklärt auch ihr bemerkenswertes Destillationsverhalten, das auch U.W. Gerwarth bei höhergliedrigeren Borheterocyclen[104] feststellte; es dauert sehr lange bis die Zähöle kondensieren und ihre Kristallisationsneigung ist gering. Eine wichtige negative Auswirkung hat dieser Austausch auf die Spezifität un-

serer enzymanalogen Polymere, denn werden die Matrizenmoleküle während der Polymerisation nicht wie gefordert durch die Boronsäuren starr fixiert, so kann man nicht erwarten, daß die Dihydroxyborylhaftgruppen genau in einer stereospezifischen Anordnung gruppiert sind. Da die Austauschreaktionen stark temperaturabhängig sind, sollten Polymerisationen bei tiefen Temperaturen (-30°C) mit Hilfe von Neutronenstrahlen durchgeführt werden, wobei man eine Steigerung der Spezifität der Polymeren erwarten müßte.

5. Untersuchungen zum Reaktionsmechanismus

In Kapitel 1 wurde bereits geschildert, daß die Veresterungsgeschwindigkeit von Boronsäuren mit Diolen durch Amine wesentlich beschleunigt werden kann. Um zu einem guten Massentransfer in der Chromatographie zu kommen, wurde nach einer Aminoboronsäure mit optimalen katalytischen Eigenschaften gesucht. Es wurden eine Reihe neuer Aminoboronsäuren und deren Ester synthetisiert, um sie anschließend auf ihre katalytische Wirksamkeit zu untersuchen. Es konnte davon ausgegangen werden, daß eine Variation der Substituenten am Stickstoff durch sterische Einflüsse und veränderte Nucleophilie einen großen Effekt auf die Reaktionsgeschwindigkeit ausüben müßte. Weiterhin konnte von einer Veränderung der Ringgröße von einem 5- zu einem 6-gliedrigen Ring ein weiterer Einfluß auf die katalytische Wirksamkeit erwartet werden, wobei man gleichzeitig Hinweise auf den Katalyse-Mechanismus erhält.

Im folgenden wird die Synthese der Aminoboronsäurederivate beschrieben. Ausgehend vom schon beschriebenen 2-(Brommethyl)-phenylboronsäureanhydrid wurde durch nucleophile Substitution mit Diethylamin das 2-(Diethylaminomethyl)-phenylboronsäureanhydrid 28 erhalten.



28 29

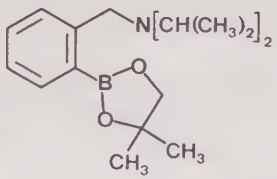
Durch Veresterung mit 2-Methyl-1,2-propandiol entstand aus 28

das (N-B)-2-[2-(Diethylaminomethyl)-phenyl]-4,4-dimethyl-1,3,2-dioxaborolan 29.

Eine B-N-Koordination wurde durch ^{11}B-NMR-Spektroskopie festgestellt; die Verschiebung betrug δ = 17,7 ppm.

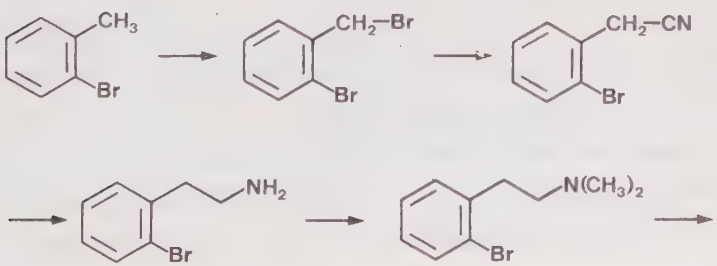
Analog wurde aus dem Bromid durch Reaktion mit Diisopropylamin das 2-(Diisopropylaminomethyl)-phenylboronsäureanhydrid 30 erhalten, welches mit 2-Methyl-1,2-propandiol zum 2-[2-(Diisopropylaminomethyl)-phenyl]-4,4-dimethyl-1,3,2-dioxaborolan 31 abreagierte.

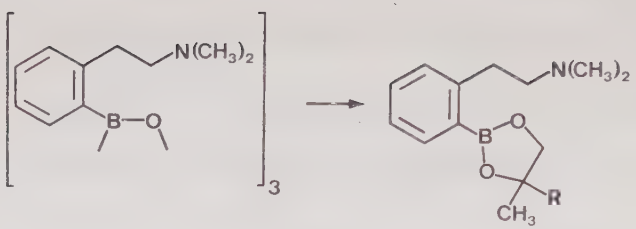
31



Bei 31 konnte durch ^{11}B-NMR-Spektroskopie keine nennenswerte B-N-Koordination bei RT festgestellt werden; die Verschiebung betrug δ = 30,9 ppm, ein Wert, der schon fast in der Größenordnung der Stickstoff-freien Boronate liegt (für 9 ist δ=31,9 ppm).

Die Darstellung der 6-gliedrigen Bor-Stickstoff Heterocyclen erfolgte durch nachstehende Reaktionswege.





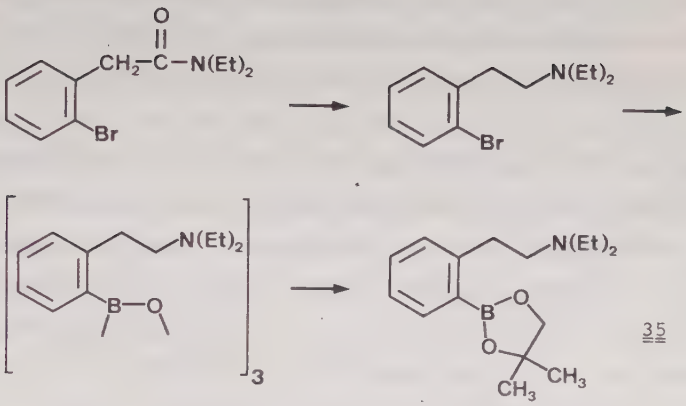
32

a) R = H 33

b) R = CH_3 34

Man mußte hierbei von 2-Bromtoluol ausgehen, da sich schon früher gezeigt hatte[38], daß das entsprechende Chlorderivat nicht in einer Grignard-Reaktion zu 32 reagierte. Nach einer Seitenkettenbromierung mit NBS wurde das 2-Brombenzylbromid[108] ins 2-Brombenzylcyanid[109] umgewandelt, welches durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid/Aluminiumchlorid zum 2-Brom-β-phenylethylamin[110] abreagierte. Dieses wurde in einer Leuckart-Wallach-Reaktion zum 2-Brom-N,N-dimethyl-β-phenylethylamin[110] umgesetzt, woraus durch eine Grignard Reaktion das 2-(2-Dimethylaminoethyl)-phenylboronsäureanhydrid 32 entstand. Dieses wurde nun einmal mit (S)-1,2-Propandiol zum 2-[2-(2-Dimethylaminoethyl)-phenyl]-(4S)-4-methyl-1,3,2-dioxaborolan 33 umgesetzt und zum anderen mit 2-Methyl-1,2-propandiol zum 2-[2-(2-Dimethylaminoethyl)-phenyl]-4,4-dimethyl-1,3,2-dioxaborolan 34.

Zur Darstellung eines N,N-Diethylderivates von 34 wurde der Weg über das Carbonsäurechlorid gewählt, welches aus dem 2-Brombenzylcyanid gewonnen wurde.



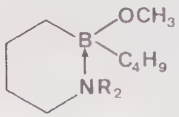
35

(2-Bromphenyl)-essigsäurechlorid wurde mit Diethylamin zum (2-Bromphenyl)-essigsäurediethylamid umgesetzt, welches mit Lithiumaluminiumhydrid zum 2-Brom-N,N-diethyl-β-phenylethylamin reduziert wurde. Dieses reagierte in einer Grignard-Reaktion zum 2-(2-Diethylaminoethyl)-phenylboronsäureanhydrid, aus dem durch Veresterung mit 2-Methyl-1,2-propandiol das 2-[2-(Diethylaminoethyl)-phenyl]-4,4-dimethyl-1,3,2-dioxaborolan 35 entstand.

Bevor nun Untersuchungen zum katalytischen Verhalten der geschilderten Verbindungen unternommen wurden, wurden 29, 33 und 34 - analog den Verbindungen 1 - 6 - in reiner Form einem ^{1}H-NMR-Temperaturprogramm unterworfen, um so Aussagen über den Charakter ihrer B-N-Bindungen zu erhalten.

29 wurde in CD_2Cl_2 bei 90 MHz bis auf -90°C abgekühlt; es konnten jedoch für die N-CH_2-, O-CH_2- und C-CH_3-Signale weder eine Koaleszenz noch eine beginnende Aufspaltung beobachtet werden. Diese Beobachtung, im direkten Vergleich mit 3, das sich nur durch die Substituenten am Stickstoff unterscheidet, ist schlüssig mit

den dort erhaltenen tiefen Koaleszenztemperaturen von -73°C. Man konnte erwarten, daß die sterisch mehr gehinderte Diethylaminogruppe bei 29 nicht mehr so gut in der Lage ist, wie die Dimethylaminogruppe bei 3, eine Wechselwirkung mit dem Bor einzugehen. Die ausschließliche Beobachtung des Spiro-Zustandes muß demzufolge bei der ^{1}H-NMR-Spektroskopie erst bei Temperaturen < -90°C möglich sein. Bei Raumtemperatur wird die B-N-Bindung mit sehr großer Frequenz geöffnet und wieder geschlossen, was auch durch den ^{11}B-NMR-Wert unterstrichen wird; die Verschiebung von δ = 17,7 ppm gegenüber δ = 14,8 ppm bei 3 zeigt bei RT einen größeren Anteil an der B-N-geöffneten Form an. Die freie Aktivierungsenthalpie des B-N-Bindungsbruches muß für 29 einen recht kleinen Wert annehmen, was in voller Übereinstimmung mit den von V.S. Bogdanov et al.[111] gemachten Beobachtungen steht.



R_2 = $(CH_3)_2$, $(C_2H_5)_2$

Die Autoren erhielten für (ω-Dialkylaminoalkyl)-borane, die analog 3 und 29 am Stickstoff Methyl- bzw. Ethylgruppen trugen, Enthalpiewerte von ΔH = 41,84 bzw. ΔH = 35,56 (kJ/mol) aus Messungen der Temperaturabhängigkeit der Gleichgewichtskonstanten. Dementsprechend wurde das Diisopropylamin-Derivat 31 nicht in reiner Form vermessen, da hier bis zu den möglichen Meßtemperaturen (~ -100°C) erst recht keine Linienverbreiterungen erwartet wurden.

Anders verhielten sich jedoch 33 und 34: Durch die mögliche Ausbildung eines spannungsfreieren 6-gliedrigen Ringes wurden hier schon Rotationsbehinderungen bei relativ hohen Temperaturen erwartet.

34 wurde in CD_2Cl_2 bis zu einer Temperatur von -80°C abgekühlt; bei -5°C begann sich das N-CH_3-Signal zu verbreitern, um bei -22°C den Koaleszenzpunkt zu erreichen. Die Verschiebungsdifferenz betrug bei -50°C $\Delta\delta$ = 0,057. Daraus errechnet sich die freie Aktivierungsenthalpie zu

$$N\text{-}CH_3 \qquad \Delta G_c^{\neq} = 54{,}5 \pm 1{,}1 \text{ kJ/mol} \qquad T_c = -22^{\circ}C$$

Entsprechend wurde 33 in CD_2Cl_2 in einem Temperaturbereich von +50°C bis -40°C durch ^{1}H-NMR-Spektroskopie bei 90 MHz vermessen. Die bei RT schon breiten N-CH_3-Signale konnten durch Temperaturerhöhung auf +50°C verschärft werden. Bei +2°C begann dieses Signal aufzuspalten, wobei sich bei -40°C eine Verschiebungsdifferenz von $\Delta\delta$ = 0,393 ergab. Das größere der beiden Signale (2,80 ppm) begann sich bei -8°C wiederum aufzuspalten und bei -40°C wurde eine Verschiebungsdifferenz von $\Delta\delta$ = 0,05 erreicht. Aus der Linienschärfte des kleineren Signals (2,45 ppm) kann auf das Vorhandensein des prinzipiell erwarteten vierten Signals geschlossen werden.

Werden die Verschiebungsdifferenzen mit der von 34 verglichen, das keine Diastereomeren bilden kann, so muß die kleine Differenz den diastereotopen N-Methylgruppen in einer der beiden Formen aus Abb. 18 zugeordnet werden.

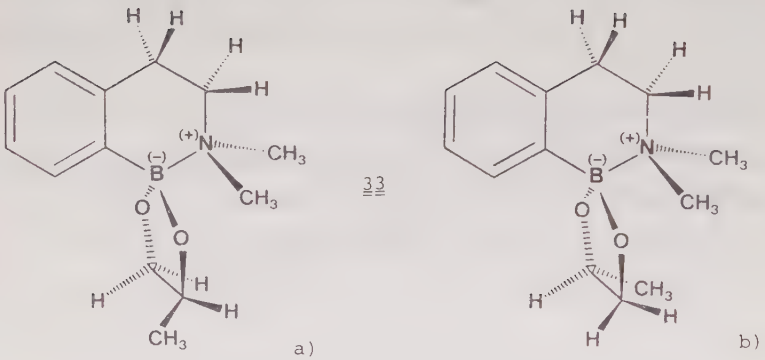


Abb. 18 Mögliche Diastereomere bei geschlossener B-N-Bindung

Aus der Integration erhält man ein Diastereomerenverhältnis von 1:3,2. Genau das gleiche Verhältnis erhält man aus der Integration des C-CH_3-Dubletts, das bei -18°C beginnt aufzuspalten und bei -40°C eine Verschiebungsdifferenz von $\Delta\delta$ = 0,122 erreicht.
Aus den erhaltenen Werten errechnen sich folgende freie Aktivierungsenthalpien:

N-CH_3	$\Delta G_c^{\ddagger}$ = 55,5 ± 1,0 kJ/mol	T_c = +2°C
C-CH_3	$\Delta G_c^{\ddagger}$ = 53,8 ± 1,1 kJ/mol	T_c = -18°C

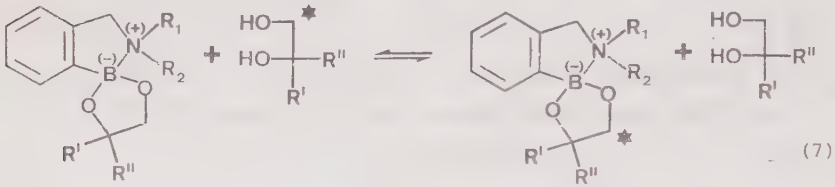
Auch hier sieht man an der guten Übereinstimmung, daß die B-N-Bindungsspaltung der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist. Vergleiche mit Literaturdaten über Trimethylamin/Trimethylboran-Komplexe[44] ($\Delta G^{\ddagger}$ = 54 kJ/mol -24°C) zeigen eine sehr gute

Koinzidenz für die Barriere des B-N-Bindungsbruches.
Man muß bedenken, daß $\Delta G^{\ddagger}$ im Prinzip temperaturabhängig ist, wenn die Aktivierungsentropie $\Delta S^{\ddagger}$ von Null abweicht. So dürfte man $\Delta G_c^{\ddagger}$-Werte nur vergleichen, wenn sie bei gleicher Temperatur erhalten wurden. Schwierig sind auch Vergleiche der freien Aktivierungsenergien zwischen den 5- und 6-gliedrigen Bor-Stickstoff-Heterocyclen, da man neben unterschiedlichen Enthalpien auch verschiedene Entropien berücksichtigen muß. V.S. Bogdanov et al.[111] erhielt für (ω-Dialkylaminoalkyl)-borane ΔH = 25,9 kJ/mol, ΔS = 90,4 J/Grad · mol (5-Ring) und ΔH = 35,9 kJ/mol, ΔS = 143,5 J/Grad · mol (6-Ring).
Eine Besonderheit zeigte das ^{11}B-NMR-Spektrum von 34: Nur bei großer Verstärkung trat ein sehr breites Signal bei δ = 30,7 ppm hervor. Die ^{11}B-NMR-Spektroskopie mittelt zwischen der B-N-geöffneten Form und der geschlossenen Form[112]; es ist zu vermuten, daß durch die erhöhte Flexibilität einer Dimethylaminoethylgruppe bei RT kein scharfes Signal erhalten werden kann. Zur genauen Untersuchung müßten umfangreiche temperaturabhängige ^{11}B-NMR-spektroskopische Untersuchungen vorgenommen werden.

Zur Bestimmung der katalytischen Wirksamkeit der verschiedenen synthetisierten Aminoboronate wurden hier nicht die Bildungs- oder Hydrolysegeschwindigkeiten der Ester bestimmt, da bei diesen hohen Reaktionsgeschwindigkeiten die konventionellen Methoden versagen. Es ist jedoch vorgesehen, die am geeignetsten erscheinenden Verbindungen mit Hilfe von Stopped-flow-Messungen und mit der Temperatursprungmethode zu untersuchen, sobald die apparativen Voraussetzungen gegeben sind. Mit der letztgenannten

Methode wurde von S. Friedman et al.[113,114] Komplexierungen von Phenylboronsäuren mit Milchsäure und Oxalsäure erfolgreich behandelt.

Die hier angewandte Methode zur Geschwindigkeitsbestimmung der Veresterung bzw. Umesterung macht sich die Tatsache zu nutze, daß sich einer Hydrolysereaktion eine intermolekulare Austauschreaktion zwischen Aminoboronat und Diol überlagert, deren Geschwindigkeit so groß ist, daß sie in den Bereich der NMR-Zeitskala gerät[28].



(7)

AB + B* ⇌ AB* + B

R_1, R_2 = H, CH_3; $(CH_3)_2$; $(C_2H_5)_2$; (i-Prop.)$_2$

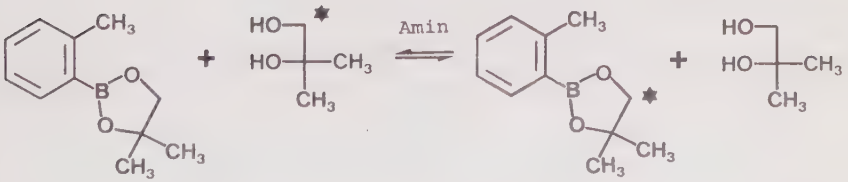
R', R" = H, CH_3; CH_3, CH_3

Gleichung (7) veranschaulicht den Diol-Austausch. Sollen die Ergebnisse auf möglichst viele Diole übertragbar sein, so muß ein Diol gesucht werden, daß sich in den Reaktivitäten der Hydroxylgruppen nicht stark unterscheidet und das gleichzeitig durch ein scharfes Signal in der NMR-Spektroskopie identifiziert werden kann. Dabei sollten die Signale des reinen Diols und des Esters eine brauchbare chemische Verschiebung besitzen. Ideal

wäre von der Gleichartigkeit in der Reaktivität der beiden primären Alkoholgruppen das Ethylenglycol; doch das ^{1}H-NMR-Spektrum ist zu komplex und in der ^{13}C-NMR-Spektroskopie ist die chemische Verschiebungsdifferenz zu gering (Ester δ = 65,16 ppm; Diol δ = 63,93 ppm). Das verwendete 1,2-Propandiol ergibt durch die CH_3-Gruppe ein nicht leicht auszuwertendes Dublett und das 2-Methyl-1,2-propandiol beinhaltet einen primären und einen tertiären Alkohol, besitzt aber dafür zwei auswertbare Singuletts der CH_3- und der CH_2-Gruppen.

In der Praxis sahen die Versuche so aus, daß zu einer definierten Konzentration eines Esters in $CDCl_3$ das entsprechende Diol eingewogen wurde, worauf die Umesterungsreaktion mit Hilfe der dynamischen ^{1}H-NMR-Spektroskopie vermessen wurde (NMR-Daten siehe Tab. 1 und im experimentellen Teil). Die Ergebnisse befinden sich in Tab. 6.

Außer dieser intramolekularen Katalyse wurde noch die intermolekulare Katalyse untersucht, indem das 4,4-Dimethyl-2-(2-tolyl)-1,3,2-dioxaborolan 9 mit 2-Methyl-1,2-propandiol und einem Amin in $CDCl_3$ vermessen wurde.



(8)

Verbindung	C_{Ester} [mol/l]	C_{Diol} [mol/l]	$\Delta\delta_{T_c}^{CH_3}$ a)	T_c [°C]	$\Delta\delta_{T_c}^{CH_2}$ a)	T_c [°C]	P_E b)	P_D b)	$1/\tau_E$ c) [sec^{-1}]	$1/\tau_D$ [sec^{-1}]
2	0,231	0,273	0,237	-5	-	-	0,458	0,542	51,3	43,3
2	0,423	0,415	0,289	-1	-	-	0,504	0,495	51,2	52,1
2	0,211	0,208	0,248	-2	-	-	0,504	0,495	49,0	49,9
3	0,237	0,222	0,203	43	0,438	∿60	0,517	0,484	39,3	42,0
3	0,119	0,111	0,217	22	0,355	∿40	0,516	0,484	41,9	44,7
3	0,374	0,195	0,298	15	0,436	>60	0,657	0,343	40,8	78,2
3	0,122	0,479	0,217	16	0,361	29	0,203	0,797	69,0	17,5
3	0,222	0,222	0,267	24	0,431	∿40	0,500	0,500	53,3	53,3
3	0,222	0,256 d)	0,280	24	0,467	∿40	0,464	0,536	59,9	52,0
29	0,321	0,283	0,206	?	0,407	-5	0,531	0,469	34,3	38,9
29	0,222	0,210	0,217	?	0,366	-2	0,514	0,486	32,1	33,9
31	0,222	0,218	0,103	∿20	0,427	∿40	0,504	0,496	9,2	9,4
34	0,229	0,226		kein schneller Austausch						
35	0,235	0,229		kein schneller Austausch						

Tab. 6 Ergebnisse der ^{1}H-DNMR-Untersuchung (90 MHz)

a) Verschiebungsdifferenzen bei der Temperatur T_c. b) Population. c) inverse Lebensdauer Ester, ermittelt aus $k_E = 2\ k_{beob.} \cdot P_D$. d) deuteriertes Diol.

Gleichung (8) veranschaulicht den Diol-Austausch. Durch Variation des pK_a-Wertes des Amins und der räumlichen Beanspruchung der Substituenten wurden Aussagen über den Katalysemechanismus erhofft. Es wurden konstante Verhältnisse Ester : Diol = 1:1 in den Konzentrationen von jeweils 0,222 mol/l verwendet, da diese Bedingungen Vergleiche mit der intramolekularen Katalyse gestatten. Die CH_2- und CH_3-Signale des Esters und des Diols lagen in scharfer Form getrennt nebeneinander vor, bis ein katalytisch wirksames Amin hinzugefügt wurde; daraufhin verbreiterten sich die Signale und zeigten je nach Konzentration des Amins einen Koaleszenzpunkt.

Imidazol (pK_a = 6,95) und Morpholin (pK_a = 8,4), die in äquimolaren Mengen hinzugefügt wurden, zeigten eine katalytische Aktivität. Beide Amine sind durch ihre Ringform gut in der Lage, mit dem Bor im Ester zu komplexieren. Diethylamin (pK_a = 10,73) wurde im 1,5-fachen Überschuß vermessen, wobei sich bis 50°C kein Koaleszenzpunkt ergab. Interessant war ein Vergleich mit Piperidin (pK_a = 11,12), welches in steigenden Konzentrationen zwischen 0,5 und 2,7-fachem Überschuß zur Ester/Diolmischung = 1:1 hinzugefügt wurde. Schon durch einen 1,5-fachen Überschuß ließ sich der Koaleszenzpunkt bei RT einstellen. Damit ist zum einen gezeigt, daß Piperidin wirkungsvoller ist als Diethylamin, was auch durch andere Messungen[115] der nucleophilen Reaktivität erhalten wurde, und zum anderen ergab sich eine Konzentrationsabhängigkeit für die Wirkung des Katalysators, was bei einer intermolekularen Katalyse auch erwartet wird.

In einem letzten Versuch wurde Triethylamin (pK_a = 11,01), dessen pK_a-Wert mit dem des Piperidins fast identisch ist, in steigenden

Konzentrationen (1-4-fach) als Katalysator benutzt; es zeigte jedoch keine Beschleunigung, die mit der dynamischen NMR-Spektroskopie erkennbar gewesen wäre. Aus anderen Untersuchungen ist bekannt[107], daß Triethylamin aufgrund der Raumerfüllung der drei Ethylgruppen nicht mit Borolanen komplexiert. Wenn nun eine nucleophile Katalyse beim Triethylamin ausgeschlossen ist und auch keine stärkere katalytische Wirkung auftritt, so kann man daraus schließen, daß die Wirkung des Amins nicht darauf beruht, in einem vorgelagerten Gleichgewicht mit dem Diol das reaktivere Alkoholat zu bilden, also nicht im Sinne einer spezifischen Basenkatalyse zu wirken.

Die Ergebnisse in Tab. 6 für eine intramolekulare Katalyse wurden aufgrund der Koaleszenzmethode anhand der Verschiebungen der CH_3 und CH_2-Signale des Esters durch die allgemeine Nährungsformel erhalten. Die Verschiebungsdifferenz $\Delta\delta$ wurden wegen ihrer Temperaturabhängigkeit aus Messungen bei tieferen Temperaturen auf den Koaleszenzpunkt extrapoliert. Gleichung (7) stellt eine bimolekulare Reaktion dar, bei der die unterschiedlichen Konzentrationen an Ester und Diol durch die Populationen berücksichtigt wurden[116,117]. Die inversen Lebensdauern gelten deshalb nur für eine ausgezeichnete Temperatur und sind untereinander nur schwer zu vergleichen, da die Entropie- und Enthalpiewerte nicht bekannt sind. So waren Versuche, aus diesen Daten Gesetzmäßigkeiten abzuleiten, nicht erfolgreich. Trotzdem lassen sich aus diesen Ergebnissen eine Fülle an Informationen ermitteln. Es ist offensichtlich, daß 2 mit einem 1,2-Propandiol ein schnelleres Austauschgleichgewicht zeigt als 3 mit dem 2-Methyl-1,2-propandiol. Man kann annehmen, daß die Veresterung an der

primären Hydroxylgruppe bei beiden Diolen ungefähr gleich schnell ist, der Ringschluß jedoch durch die zusätzliche Methylgruppe beim 2-Methyl-1,2-propandiol sterisch gehindert ist. Dafür sprechen auch Aufspaltungen des CH_3-Signals, welches dem freien Diol zuzuordnen ist; es sieht so aus, als ob die Lebensdauer des aus 3 gebildeten Halbesters groß genug ist, um noch vom NMR-Gerät erfaßt zu werden. Veränderungen der Konzentrationen brachten bei 2 keinen großen Effekt, bei 3 aber einen in die nicht erwartete Richtung; eine Erniedrigung auf die Hälfte der Ausgangskonzentration brachte eine Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit. Eine plausible Erklärung wäre die Bildung von intermolekularen Assoziationen bei hohen Konzentrationen. Inwieweit an diesem Ester/Diol-Austausch noch ein intermolekularer Esteraustausch im Sinne der Gleichung (6) beteiligt ist (siehe Kapitel 4), läßt sich erst später sagen, wenn entweder mit Hilfe der vollständigen Bandenformanalyse, oder durch die Messung der Anfangsverbreiterung[118] nach

$$\frac{1}{\tau} = \pi (\nu_{\frac{1}{2}} - \nu_{\frac{1}{2}}^{o})$$

$\nu_{\frac{1}{2}}$ gemessene Linienbreite

$\nu_{\frac{1}{2}}^{o}$ Linienbreite ohne Austausch

genaue Geschwindigkeitskonstanten über einen größeren Temperatur- und Konzentrationsbereich aufgestellt worden sind. Die Gesamtreaktion der Gleichung (7) müßte folgendem Geschwindigkeitsgesetz gehorchen[117,119]:

$$AB + B^{*} \rightarrow AB^{*} + B$$

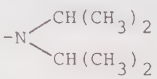
$$\frac{d[AB]}{dt} = k\,[AB] \cdot [B] \qquad \tau_{AB} = \frac{1}{k\,[B]}$$

und der Esteraustausch nach (6):

$$AB + A^*B^* \rightleftarrows AB^* + A^*B$$

$$\frac{d\,[AB]}{dt} = k\,[AB]^2 \qquad \tau_{AB} = \frac{1}{k\,[AB]}$$

Falls an dem geschwindigkeitsbestimmenden Schritt in der Reaktion (7) ein Protonentransfer beteiligt ist, müßte sich dieser nach einer Deuterierung durch einen Isotopeneffekt bemerkbar machen. Aus diesem Grunde wurde das 2-fach deuterierte 2-Methyl-1,2-propandiol durch mehrfachen H/D-Austausch mit D_2O hergestellt. Eine Vermessung mit 3 ergab keine feststellbare Veränderung in der Austauschgeschwindigkeit gegenüber dem Wasserstoff-analogen Diol, was auch für eine nucleophile Katalyse spricht.
Verbindung 29 war eine besonders positive Überraschung; durch Ersatz der Methylsubstituenten am Stickstoff durch Ethylgruppen wurde die Austauschgeschwindigkeit stark erhöht. Das Diisopropylamin-Derivat 31 fiel dagegen deutlich in seiner katalytischen Aktivität ab. Stellt man einmal eine Reihenfolge der Derivate auf, die sich in den Substituenten am Stickstoff unterscheiden und vergleicht die katalytische Aktivität und die ^{11}B-NMR-Spektren, so ergibt sich folgendes Bild:

-	3	29	31	9
	<	<	> 	>> —
δ = 12,0	14,8	17,7	30,9	31,9

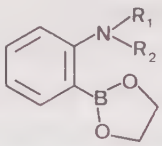
Das Monomethylderivat war schon früher qualitativ mit dem Dimethylderivat verglichen worden[28]. Man sieht an den ersten drei Derivaten, daß mit einer gesteigerten katalytischen Aktivität eine geringere Verschiebung des ^{11}B-NMR-Signals einhergeht, um zum Diisopropylamin-Derivat wieder abzufallen. Es ist zu vermuten, daß in erster Linie sterische Gründe für die unterschiedlichen B-N-Koordinationen verantwortlich sind, da die Nucleophilie durch die induktiven Effekte der Alkylgruppen eine gegenläufige Tendenz aufweist. Eine zu starke B-N-Koordination mit einer großen Rotationsbehinderung ist offensichtlich ebensowenig zu einer effektiven Katalyse geeignet, wie eine kaum vorhandene B-N-Koordination; es muß zwischendurch ein Maximum geben. Es wäre sehr interessant, wenn es gelänge, zwischen der Rotations- und Inversionsfrequenz auf der einen Seite und des "turnovers" bei der Umesterung auf der anderen Seite eine Beziehung herzustellen. Dabei hätte man natürlich unterschiedliche "Lösungsmitteleinflüsse" zu berücksichtigen, könnte aber einen Beweis für die postulierte nucleophile Katalyse antreten, wenn die B-N-Wechselwirkung als geschwindigkeitsbestimmender Schritt für die Umesterungsreaktion feststeht[120].

Verbindungen 34 und 35, bei denen sich die Katalyse über einen 6-gliedrigen Ring auswirken sollte, zeigten keine Beschleunigung im Sinne der NMR-Zeitskala. Dies läßt sich einmal so deuten, daß ein stabilerer 6-gliedriger B-N-Heterocyclus mit einem hohen gemessenen $\Delta G^{\neq}$ eine geringere B-N-Bindungsöffnungsfrequenz besitzt, und damit dem angreifenden Diol wenig Möglichkeiten zur Reaktion bietet.

Andererseits läßt sich allgemein sagen[121], daß die nucleophile

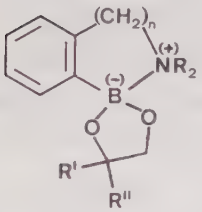
Effektivität einer Nachbargruppe abnimmt, wenn man die Zahl an Freiheitsgraden für die Rotation erhöht. Dies wurde hier durch das Hinzufügen einer weiteren Methylengruppe erreicht. Welche Effekte bei der Katalyse die entscheidende Rolle spielen, läßt sich wohl nur zuverlässig beim Vorliegen exakter kinetischer Daten sagen.

Es bleibt noch ein Wort zur intermolekularen Katalyse zu sagen; hier ist besonders die sehr geringe effektive Molarität beim Piperidin hervorzuheben, sie beträgt nur ∿ 1,5 M. Man kann dies so erklären, daß durch die gute Komplexierung am Bor der Katalysator immer an der Stelle sich befindet, wo er gebraucht wird. Weitere aufschlußreiche Ergebnisse versprechen zukünftig geplante Untersuchungen mit kleineren "B-N-Ringen".



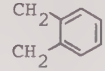
III. ZUSAMMENFASSUNG

Zur Charakterisierung einer B-N-Bindung in Lösung von 2-(Aminomethyl)-phenylboronaten und zur Untersuchung der katalytischen Wirksamkeit einer Aminogruppe in Nachbarschaft zum Dioxaborolan-Ring wurden eine Reihe von 2-(Aminomethyl)-phenylboronaten bzw. 2-(2-Aminoethyl)-phenylboronaten synthetisiert.



n = 1, 2

R_2 = $(CH_3)_2$, $(C_2H_5)_2$, (i-Prop.)$_2$



R',R'' = H,H; H,CH_3; CH_3,CH_3; H,C_6H_5; C_6H_5,C_6H_5

Zum Vergleich wurden die analogen Stickstoff-freien Tolylboronate bzw. die borfreien Benzylamine synthetisiert. Durch Vergleich der ^{1}H, ^{11}B und ^{13}C-NMR-Verschiebungen konnte eindeutig eine intramolekulare B-N-Bindung nachgewiesen werden. Konzentrationsabhängige Molekulargewichtsbestimmungen bestätigten eine intramolekulare Bindung.

Durch dynamische ^{1}H- und ^{13}C-NMR-Spektroskopie konnte eine schnelle und reversible thermische Öffnung und Bildung der B-N-Bindung nachgewiesen werden, wobei eine B-N-geöffnete Form nicht in Erscheinung trat. Bei der Bestimmung der freien Aktivierungsenthalpien durch Auswertung unterschiedlicher Signale (N-CH_2, N-CH_3, O-CH_2, ipso-C in C_6H_5) innerhalb der einzelnen Verbindungen wurde deutlich, daß die B-N-Bindungsöffnung der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Rotationen und Inversionen sein muß: die $\Delta G_c^{\ddagger}$-Werte lagen für die jeweilige Verbindung in der gleichen Größenordnung.

Es gelang in einer 6-stufigen Reaktionsfolge ein polymerisierbares Vinylderivat, die 2-(Dimethylaminomethyl)-5-vinyl-phenylboronsäure, zu synthetisieren. Durch Veresterung mit 4-Nitrophenyl-α-D-mannopyranosid als Matrize wurde das 4-Nitrophenyl-2,3; 4,6- bis -O-[2-(dimethylaminomethyl)-5-vinyl-phenylboronyl]-α-D-mannopyranosid erhalten. Dieses Monomer wurde mit weiteren Monomeren und Vernetzern zu makroporösen Polymeren copolymerisiert. Die Abspaltgeschwindigkeit der Matrize lag deutlich über bisher erhaltene Geschwindigkeiten für Stickstoff-freie Boronate. Die Spezifität der so erzielten chiralen Hohlräume wurde mit Hilfe der Hochdruckflüssigkeitschromatographie mit den beiden Antipoden der Matrize bestimmt. Durch Variation der Säulentemperatur, des Wassergehaltes des Laufmittels und der Pumpgeschwindigkeit wurde eine starke Abhängigkeit von diesen Parametern aufgezeigt. Die Peakbreite, und damit verbunden die Bodenzahl, konnte gegenüber Polymeren mit Stickstoff-freien Boronaten leicht verbessert werden. Des weiteren wurden die Polymere durch ihre innere Oberfläche (O_{sp}) und ihren Quellfaktor (Q) charakterisiert.

Durch Synthese des (N-B)-2-[2-(Dimethylaminomethyl)-5-vinyl-phenyl]-(4 RS)-4-methyl-1,3,2-dioxaborolans und dessen Copolymerisation zu einem makroporösen Polymer, konnte eine 2-(Aminomethyl)-phenylboronsäure auf ihr affinitätschromatographisches Verhalten untersucht werden. Es ergab sich die erwartete Spezifität besonders für 1,2-Diole. Ausgesprochen wertvoll wird diese Haftgruppe für die Chromatographie in wäßrigen Systemen sein. Durch die räumliche Nähe der Aminogruppe am Bor wurde ein starker Effekt auf die Dissoziationskonstante der Boronsäure erzielt. Eine Messung des pK_a-Wertes ergab den wohl zur Zeit niedrigsten Wert für eine Boronsäure.

Es wurde gezeigt, daß Borolane nebeneinander nicht als inerte Substanzen vorliegen, die höchstens durch Assoziationen miteinander verbunden sind, sondern daß fortlaufend ein intermolekularer Esteraustausch stattfindet. Dazu wurden zwei doppelt indizierte Borolane in Substanz und in Lösung miteinander zur Reaktion gebracht, wobei die Produkte zeitabhängig durch quantitative Gaschromatographie erfaßt wurden. Ein Amin (Piperidin) konnte die Gleichgewichtseinstellung wesentlich beschleunigen, weshalb auch das Esteraustauschverhalten der 2-(Aminomethyl)-phenylboronate untersucht wurde. Mit Hilfe der Massenspektroskopie konnte auch dort eine schnelle Gleichgewichtseinstellung nachgewiesen werden.

Zur Aufklärung des Katalysemechanismus und der katalytischen Wirksamkeit unterschiedlich substituierter Aminoboronate wurde der Diol-Austausch der Ester mit den entsprechenden Diolen durch dynamische ^{1}H-NMR-Spektroskopie zeitlich erfaßt. Das Diethylaminderivat zeigte die höchste Austauschgeschwindigkeit. Dieser Befund wurde in einen Zusammenhang mit ^{11}B-NMR-Verschiebungen gebracht. Die Austauschgeschwindigkeit bei Boronsäuren mit intermolekularer Katalyse wurde ebenso gemessen. Ein Amin, das nicht zur Komplexierung fähig ist, zeigte keine Beschleunigung. Der Einsatz eines zweifach deuterierten Diols ließ keinen Isotopeneffekt erkennen. Insgesamt sprechen die Ergebnisse für eine nucleophile Katalyse.

IV. EXPERIMENTELLER TEIL

1. Allgemeines

1.1 Apparatives

Protonenresonanzspektren wurden sowohl mit den Geräten EM 360 und EM 390 der Firma Varian (+34°C), als auch mit dem Gerät Bruker WH 90 (+25°C) gemessen. Temperatureichungen wurden nach Van Geet[122] vorgenommen, und zwar mit der Varian und der Bruker Methanol-Probe für Tieftemperaturmessungen und mit der Varian Ethylenglycol-Probe für Hochtemperaturmessungen. ^{13}C-NMR-Messungen wurden mit dem Gerät Bruker WH 90 (+32°C) angefertigt. Für Tieftemperaturprogramme wurde die Temperatur mit einem "Thermocoax" Thermoelement (Chromel-Alumel) der Philips GmbH, Kassel, gemessen.

^{11}B-NMR-Spektren wurden auf dem Gerät Bruker WH 90 bei 30°C gegen den externen Standard Bortrifluorid-Diethyletherat gemessen. Drehwerte wurden mit dem Gerät Perkin-Elmer, Modell 241 bestimmt. Schmelzpunkte wurden mit einem Mikroskopheiztisch nach Kofler-Weygang (Modell 350, Leitz) bestimmt. Die Werte sind nicht korrigiert.

Massenspektren wurden mit den Geräten CH5 und 311A der Varian MAT GmbH und dem Gerät MS 50 der Firma A.E.I. aufgenommen. Für die Gaschromatographie wurde der Gaschromatograph 5840 A von Hewlett-Packard benutzt. Die Untersuchungen in der Hochdruckflüssigkeitschromatographie wurden am Gerät 1084 B von Hewlett-Packard gemacht. Die Bestimmung der inneren Oberfläche der Polymere wurde nach der BET-Methode mit dem Areameter II der Firma Ströhlein, Düsseldorf, ausgeführt ("Einpunkt-Differenz-

verfahren", DIN 66 132). Dissoziationskonstanten wurden mit dem Potentiographen E 536 von Metrohm Herisau bestimmt. Elementaranalysen wurden im Mikro-analytischen Labor Dr. F. Pascher, Bonn, und in den mikroanalytischen Laboratorien der Universitäten Bonn und Düsseldorf angefertigt.

1.2 Lösungsmittel

Diethylether und Tetrahydrofuran wurden in einer Guttmann-Destille über Natriumdraht bzw. Dri-Na absolutiert. Chloroform, Xylol, Toluol und Tetrachlorkohlenstoff wurden über Phosphorpentoxid erhitzt und anschließend abdestilliert. Benzol wurde über aktiviertem Molekularsieb 4Å und Acetonitril über aktiviertem Molekularsieb 3Å getrocknet. Für die chromatographischen Versuche wurde Methanol Absolut der Firma Baker mit Restwassergehalten von 0,02 und 0,03 % benutzt.

1.3 Ausgangsubstanzen

4-Toluolsulfonsäurechlorid und 4-Nitrophenyl α-D-(+)-mannopyranosid waren von der Firma Baker. 2-Chlortoluol wurde von der Firma Bayer bezogen. α,α'-Dibrom-o-xylol, 4-Tolunitril und 4-Methylacetophenon waren ein Handelsprodukt der Firma Merck-Schuchardt. 2-Bromtoluol und D-(-)-Mandelsäure waren von der Firma Aldrich Europe. D,L-Propandiol wurde von der Firma Schuchardt, München, bezogen.
Als Comonomere und Vernetzer wurden benutzt: Divinylbenzol 50 % von Merck-Schuchardt, Divinylbenzol 70 % von der Riedel-de Haën AG und Ethylenglycoldimethacrylat von der Fluka AG. Vor dem Einsatz wurden diese Substanzen zur Entfernung der Inhibitoren destilliert.

2. Präparative Arbeiten

Tri-n-butylborat wurde nach F.R. Bean und J.R. Johnson[33] aus Borsäure und n-Butanol hergestellt.

(S)-1,2-Propandiol wurde aus L(+)-Milchsäureethylester durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid erhalten[34].

2-Methyl-1,2-propandiol

Durch Dehydratisierung von tert.-Butanol mit Oxalsäure wurde zuerst Isobuten dargestellt[35], welches durch Hydroxylierung mit Wasserstoffperoxid und Osmium (VIII)-oxid zum 2-Methyl-1,2-propandiol abreagierte[36].

(R)-1-Phenyl-1,2-ethandiol wurde durch Reduktion von D(-)-Mandelsäure mit Lithiumaluminiumhydrid erhalten[37].

1,1-Diphenyl-1,2-ethandiol wurde durch eine Grignard-Reaktion von Brombenzol mit Chloressigsäure hergestellt[39].

Isoindolin

Aus 4-Toluolsulfonsäurechlorid wurde nach allgemeiner Vorschrift 4-Toluolsulfonsäureamid dargestellt. Dieses reagierte mit α,α'-Dibrom-o-xylol zum 2-(4-Tolylsulfonyl)-isoindolin, welches sauer zum Isoindolin gespalten wurde[41].

(N-B)-2-[2-(Dimethylaminomethyl)-phenyl]-dioxaborolan 1 wurde durch Veresterung von 2-(Dimethylaminomethyl)-phenylboronsäureanhydrid mit Ethylenglycol dargestellt[42].

(N-B)-2[2-(Dimethylaminomethyl)-phenyl]-(4S)-4-methyl-1,3,2--dioxaborolan 2 wurde durch Veresterung von 2-(Dimethylaminomethyl)-phenylboronsäureanhydrid mit (S)-1,2-Propandiol hergestellt[28].

2-Methyl-N,N-dimethylbenzylamin 11 wurde aus 2-Methylbenzylchlorid und Dimethylamin erhalten [28,43].

(RS)-4-Methyl-2-phenyl-1,3,2-dioxaborolan 12 wurde durch Veresterung von Phenylboronsäureanhydrid mit (RS)-1,2-Propandiol erhalten[123].

4-(Dimethylaminomethyl)-acetophenon 17

4-Tolunitril wurde mit N-Bromsuccinimid zum α-Brom-4-tolunitril umgesetzt, welches mit Dimethylamin zum 4-(Dimethylaminomethyl)-benzonitril abreagierte. Daraus entstand in einer Grignard-Reaktion mit Methyljodid Verbindung 17[65].

2-Brom-N,N-dimethyl-β-phenylethylamin

Aus 2-Bromtoluol wurde mit N-Bromsuccinimid 2-Brombenzylbromid erhalten, welches mit Natriumcyanid zum 2-Brombenzylcyanid umgesetzt wurde. Daraus wurde durch Reduktion das 2-Brom-β-phenylethylamin erhalten, welches in einer Leuckart-Wallach-Reaktion zur Titelverbindung abreagierte[110].

(2-Bromphenyl)-essigsäurechlorid

2-Brombenzylcyanid wurde zur 2-Bromphenylessigsäure verseift und diese mit Phosphortrichlorid zum (2-Bromphenyl)-essigsäurechlorid umgesetzt.

d_2-2-Methyl-1,2-propandiol wurde durch 3-fachen H/D-Austausch von 2-Methyl-1,2-propandiol mit D_2O hergestellt, wobei jeweils destillativ gereinigt wurde.

Tri-2-tolylboroxin

Die Reaktion wird in einer Inertgasatmosphäre durchgeführt. 24,3 g (1 Grammatom) Magnesium-Späne werden in 40 ml wasserfreiem THF mit 4 ml Ethylbromid aktiviert. Nach beendeter Reaktion wird die Flüssigkeit mit einer Fortuna-Pipette entfernt. Man läßt eine Lösung von 127 g (1 mol) 2-Chlortoluol in 300 ml THF hinzutropfen. Nachdem ca. 20 % hinzugefügt sind, wird kurz zum Sieden erhitzt. Diese Temperatur wird durch weiteres Zutropfen über 2h aufrechterhalten. Die Reaktionsmischung wird noch für weitere 2h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit 200 ml THF verdünnt und durch ein Methanol/Trockeneis-Kältebad auf -60°C abgekühlt. Gleichzeitig werden 200 g (0,87 mol) Tri-n-butylborat in 300 ml THF ebenfalls auf -60°C gekühlt. In diese gerührte Mischung wird die Grignard-Lösung langsam hineingetropft. Man läßt über Nacht auf Raumtemperatur erwärmen und filtriert vom nicht umgesetzten Magnesium ab. Der Komplex wird unter Eiskühlung durch eine Mischung aus 40 ml konz. Schwefelsäure und 350 ml Wasser zersetzt. Das Magnesiumsulfat wird mit der wäßrigen Phase im Scheidetrichter abgetrennt und verworfen. Am Rotationsverdampfer wird das THF abgezogen und dest. Wasser hinzugefügt, um das entstandene Butanol azeotrop zu entfernen. Es wird so lange Wasser hinzugefügt, bis kein Butanol mehr übergeht. Das ausgefallene Produkt wird zweimal aus Wasser umkristallisiert. Die anfallenden weißen Nadeln werden mehrere Tage über

Phosphorpentoxid im Vakuum-Trockenschrank bei 40°C getrocknet. Dabei geht die Boronsäure in ihr trimeres Anhydrid über.

Schmp. 168°C Lit. Schmp.[124] 168°C

Ausbeute: 72 g (70,2 % d. Th., bezogen auf Borat).

2-(Brommethyl)-phenylboronsäureanhydrid

15 g (0,127 mol) Tri-2-tolylboroxin, 23 g (0,129 mol) N-Bromsuccinimid und 0,3 g 2,2'-Azoisobuttersäuredinitril werden in 600 ml wasserfreiem Tetrachlorkohlenstoff suspendiert und für 2h unter Rückfluß erhitzt, wobei die Mischung noch mit einer 500 W-Fotolampe bestrahlt wird. Das sich abscheidende Succinimid wird abfiltriert, die Lösung eingeengt und das auskristallisierte Produkt aus Tetrachlorkohlenstoff umkristallisiert.

Schmp. 160°C Schmp. Lit.[125] 139-146°C

Ausbeute: 18 g (72 % d. Th.)

2-(Dimethylaminomethyl)-phenylboronsäureanhydrid

20 g (34,0 mmol) 2-(Brommethyl)-phenylboronsäureanhydrid werden in 400 ml wasserfreiem Toluol gelöst und auf 0°C abgekühlt. Es werden 30,7 g (0,68 mol) kondensiertes Dimethylamin hinzugefügt und die Mischung wird über Nacht gerührt. Ausgefallenes Dimethylammoniumbromid wird abfiltriert und die Lösung eingeengt.
Es wird aus Benzol umkristallisiert.

Schmp. 220°C Schmp. Lit.[32] 219-220°C

Ausbeute: 9,6 g (59 % d. Th.)

(N-B)-2-[2-(Dimethylaminomethyl)-phenyl]-4,4-dimethyl-1,3,2-dioxaborolan 3

2 g (12,4 mmol) 2-(Dimethylaminomethyl)-phenylboronsäureanhydrid und 1,12 g (12,4 mmol) 2-Methyl-1,2-propandiol werden in 100 ml Toluol gelöst. Das Reaktionsgemisch wird für 2h am Wasserabscheider erhitzt, wobei das entstehende Wasser azeotrop aus der Lösung herausgeschleppt wird. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand wird destilliert.

Sdp. 92°C/0,05 Torr Ausbeute: 1,8 g (62,2 % d.Th.)

$C_{13}H_{20}BNO_2$ (233,12)

Molmasse 233 (M^+, MS)

Ber. C 66,98 H 8,65 B 4,64 N 6,01

Gef. C 66,69 H 8,68 B 4,74 N 5,98

90 MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$, TMS, δ-Werte):

6H ($C-CH_3$) 1,39 (s); 6H ($N-CH_3$) 2,54 (s); 2H ($O-CH_2$) 3,72 (s); 2H ($N-CH_2$) 3,84 (s); 4H (Aromat) 6,91-7,60 (m)

22,63 MHz-^{13}C-NMR (CD_2Cl_2, TMS, δ-Werte):

28,50 (4-CH); 45,17 ($N-CH_3$); 64,52 ($N-CH_2$); 76,16 ($O-CH_2$); 76,84 (C-4); ∿ 144 (C-1'breit); 140,46 (C-2'); 130,94, 127,59, 127,36, 123,01 (C-3' bis C-6' nicht zugeordnet)

28,88 MHz-^{11}B-NMR ($CHCl_3$, $F_3B \cdot OEt_2$ als externer Standard, δ-Wert): 14,8

(N-B)-2-[2-(Dimethylaminomethyl)-phenyl]-(4R)-4-phenyl-1,3,2-dioxaborolan 4

9,3 g (57,7 mmol) 2-(Dimethylaminomethyl)-phenylboronsäureanhydrid und 8 g (58,0 mmol) (R)-1-Phenyl-1,2-ethandiol werden in 200 ml Toluol am Wasserabscheider erhitzt. Nach dem Abscheiden der theoretischen Wassermenge von 1,0 ml wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Nach einer Destillation mit der Öldiffusionspumpe wird aus Ether umkristallisiert.

Sdp. 137°C / $4 \cdot 10^{-4}$ Torr

Schmp. 86-88°C Ausbeute: 11,5 g (71 % d.Th.)

$C_{17}H_{20}BNO_2$ (281,16)

Molmasse 281 (M^+, MS)

Ber. C 72,62 H 7,17 B 3,85 N 4,94

Gef. C 72,84 H 6,94 B 3,78 N 5,07

$[\alpha]_{589}^{20}$ = -39,07° (c = 2,89 Chloroform)

90 MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$, TMS, δ-Werte):

6H ($N-CH_3$) 2,62 (s); 2H ($N-CH_2$) 3,91 (diastereotope Protonen, δ_A = 3,85, δ_B = 3,97, $^2J_{AB}$ = 13,6 Hz); 3H (ABC-Spektrum der Boroxolan-Protonen) 3,7-4,5 (AB-Teil von $O-CH_2$), 5,2 (C-Teil von O-CH); 9H (Aromaten) 7,01-7,73 (m)

22,63 MHz-^{13}C-NMR (CD_2Cl_2, TMS, δ-Werte):

45,30 ($N-CH_3$); 64,85 ($N-CH_2$); 72,59 ($O-CH_2$); 77,67 (C-4); nicht beobachtet (C-1'); 140,48 (C-2'); 127,23, 127,54, 127,86, 131,06, 123,09 (C-4 und C-3' bis C-6' nicht zugeordnet).

28,88 MHz-^{11}B-NMR ($CHCl_3$, $F_3B \cdot OEt_2$ als externer Standard, δ-Wert): 15,0

(N-B)-2-[2-(Dimethylaminomethyl)-phenyl]-4,4-diphenyl-1,3,2-dioxaborolan (5)

2,25 g (14,0 mmol) 2-(Dimethylaminomethyl)-phenylboronsäureanhydrid und 3 g (14,0 mmol) 1,1-Diphenyl-1,2-ethandiol werden in 300 ml Toluol 2 h am Wasserabscheider gekocht. Die Lösung wird einrotiert und in trockenem Ether aufgenommen. Nach dem Filtrieren und Animpfen werden weiße Kristalle isoliert.
Schmp. 129-132°C Ausbeute: 3,69 g (74 % d.Th.)

$C_{23}H_{24}BNO_2$ (357,26)
Molmasse 357 (M^+, MS)

Ber. C 77,33 H 6,77 B 3,03 N 3,92
Gef. C 77,33 H 6,87 B 2,95 N 3,80

90 MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$, TMS, δ-Werte):
6H ($N-CH_3$) 2,50 (s); 2H ($N-CH_2$) 3,90 (s); 2H ($O-CH_2$) 4,60 (s); 14H (Aromate) 6,96-7,67 (m)

22,63 MHz-^{13}C-NMR (CD_2Cl_2, TMS, δ-Werte):
45,56 ($N-CH_3$); 65,05 ($N-CH_2$); 75,41 ($O-CH_2$); 84,98 (C-4); ∿ 143 (C-1' breit); 140,46 (C-2'); 131,47, 127,80, 127,45, 122,96 (C-3' bis C-6' nicht zugeordnet)
148,63 (C-1); 126,16 (C-2); 128,27 (C-3); 126,71 (C-4)

28,88 MHz-^{11}B-NMR ($CHCl_3$), $F_3B \cdot OEt_2$ als externer Standard, δ-Wert): 15,2

2-(2-Tolyl)-1,3,2-dioxaborolan 7

7,5 g (63,4 mmol) Tri-2-tolylboroxin und 3,94 g (63,5 mmol) Ethylenglycol werden in 200 ml Toluol gelöst. Die Mischung wird für 2 h erhitzt, wobei das entstehende Wasser azeotrop abdestilliert wird. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand destilliert.

Sdp. 53°C/0,1 Torr Ausbeute: 9,37 g (91 % d.Th.)

$C_9H_{11}BO_2$ (162,0)

Ber. C 66,73 H 6,84

Gef. C 66,74 H 6,85

90 MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$, TMS, δ-Werte):

3H (Ph-CH_3) 2,50 (s); 4H (O-CH_2) 4,25 (s); 4H (Aromat) 6,91-7,90 (m)

28,88 MHz-^{11}B-NMR ($CHCl_3$, $F_3B \cdot OEt_2$ als externer Standard, δ-Wert): 32,3

2-[2-(Brommethyl)-phenyl]-1,3,2-dioxaborolan

18,6 g (0,115 mol) 2-(2-Tolyl)-1,3,2-dioxaborolan, 20,6 g (0,116 mol) N-Bromsuccinimid und 0,3 g Dibenzoylperoxid werden in 650 ml Tetrachlorkohlenstoff für 2 h unter Bestrahlung mit einer 500 W-Photolampe unter Rückfluß gekocht. Das sich abscheidende Succinimid wird abfiltriert, die Lösung im Vakuum eingeengt und anschließend destilliert.

Sdp. 76°C/0,1 Torr Sdp. Lit.[28] 108°C/0,6 Torr

Ausbeute: 16,5 g (61,6 % d.Th.)

60 MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$, TMS, δ-Werte):
4H (OCH_2) 4,40 (s), 2H (CH_2-Br) 4,92 (s), 4H (Aromat) 7,3-8,1 (m).

(N-B)-2-[2-(2-Isoindolinylmethyl)-phenyl]-1,3,2-dioxaborolan (6)

Zu 2,5 g (10,4 mmol) 2-[2-(Brommethyl)phenyl]-1,3,2-dioxaborolan, gelöst in 100 ml Toluol, werden 2,5 g (21,0 mmol) Isoindolin, gelöst in 50 ml Toluol, gegeben. Es fällt sofort ein weißer, schleimiger Niederschlag aus. Die Mischung wird über Nacht gerührt, abfiltriert und im Vakuum zur Trockene eingeengt. Durch Umkristallisieren aus Benzol erhält man weiße Kristalle.
Schmp. 173-175°C Ausbeute: 1,4 g (48 % d.Th.)

$C_{17}H_{18}BNO_2$ (279,15)
Molmasse 279 (M^+, MS)

Ber. C 73,15 H 6,50 B 3,87 N 5,02
Gef. C 73,39 H 6,50 B 3,71 N 4,91

90 MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$, TMS, δ-Werte):
4H ($O-CH_2$) 3,73 (s); 2H ($B-N-CH_2$) 4,14 (s), 4H ($N-CH_2$ des Isoindolin Ringes) 4,33 (s), 8H (Aromat) 7,0-7,67 (m)

22,63 MHz-^{13}C-NMR ($CDCl_3$, TMS, δ-Werte):
60,04 ($N-CH_2$ des Isoindolin Ringes); 62,83 ($B-N-CH_2$); 65,06 ($O-CH_2$); 122,61; 122,77; 127,56; 127,79; 131,35; 137,56; 140,67 (Aromatenkohlenstoffe nicht zugeordnet)

28,88 MHz-^{11}B-NMR ($CHCl_3$, $F_3B \cdot OEt_2$ als externer Standard, δ-Wert): 16,1

(S)-4-Methyl-2-(2-tolyl)-1,3,2-dioxaborolan 8

5 g (42,4 mmol) Tri-2-tolylboroxin und 3,23 g (42,5 mmol) (S)-1,2-Propandiol werden in 200 ml Toluol gelöst. Die Reaktionsmischung wird für 2 h zum Sieden erhitzt, wobei das entstehende Wasser azeotrop entfernt wird. Man zieht das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ab und destilliert.

Sdp. 46°C/0,05 Torr Ausbeute: 5,8 g (77,9 % d.Th.)

$C_{10}H_{13}BO_2$ (176,02)

Ber. C 68,24 H 7,44

Gef. C 68,03 H 7,41

$[\alpha]_{436}^{20}$ = 37,56 (c = 0,7 Chloroform)

90 MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$, TMS, δ-Werte):

3H (C-CH_3) 1,35 (d); 3H (Ph-CH_3) 2,54 (s); 3H (ABC-Spektrum der Boroxolan-Protonen) 3,7-4,4 (AB-Teil von O-CH_2), 4,6 (c-Teil von O-CH_2); 4H (Aromaten) 6,98-7,82 (m)

28,88 MHz ^{11}B-NMR ($CHCl_3$, $F_3B \cdot OEt_2$ als externer Standard, δ-Wert): 32,0

4,4-Dimethyl-2-(2-tolyl)-1,3,2-dioxaborolan 9

1,7 g (14,4 mmol) 2-Toluolboronsäureanhydrid und 1,3 g (14,4 mmol) 2-Methyl-1,2-propandiol werden in 200 ml Toluol für 2 h am Wasserabscheider zum Sieden erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgezogen und der Rückstand destilliert.

Sdp. 46°C/0,05 Torr Ausbeute: 2,1 g (76,7 % d.Th.)

$C_{11}H_{15}BO_2$ (190,05)
Molmasse 190 (M^+, MS)

Ber. C 69,52 H 7,96 B 5,69
Gef. C 69,28 H 8,08 B 5,83

90 MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$, TMS, δ-Werte):
6H (C-CH_3) 1,43 (s); 3H (Ph-CH_3) 2,53 (s); 2H (O-CH_2) 4,02 (s);
3H (Aromat H 3-5) 7,02-7,44 (m); 1H (Aromat H6) 7,70-7,89 (m)

28,88 MHz-^{11}B-NMR ($CHCl_3$, $F_3B \cdot OEt_2$ als externer Standard, δ-Wert): 31,9

(R)-4-Phenyl-2-(2-tolyl)-1,3,2-dioxaborolan 10

3 g (25,4 mmol) 2-Toluolboronsäureanhydrid und 3,51 g (25,4 mmol) (R)-1-Phenyl-1,2-ethandiol werden zusammen in 300 ml Toluol für 1,5 h am Wasserabscheider gekocht. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand destilliert.
Sdp. 131°C/0,05 Torr Ausbeute: 4,6 g (76 % d.Th.)

$C_{15}H_{15}BO_2$ (238,09)

Ber. C 75,67 H 6,35
Gef. C 75,71 H 6,41

$[\alpha]_{589}^{20} = -134,9^{\circ}$ (c = 1,95 Chloroform)

90 MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$, TMS, δ-Werte):
3H (Ph-CH_3) 2,59 (s); 3H (ABC-Spektrum der Boroxolan-Protonen)

4,0-4,72 (AB-Teil von O-CH_2), 5,45 (c-Teil von O-CH); 8H (Aromaten) 7,02-7,38 (m); 1H (Aromat H6) 7,82-7,98

3-Brom-4-methyl-acetophenon 15

Die Reaktion wird in einer Inertgasatmosphäre durchgeführt. Als Reaktionsgefäß dient ein 1 l-Dreihalskolben, der mit Rückflußkühler, Tropftrichter und einem starken Flügelrührer versehen ist.

Der Kolben wird mit 112 g (0,84 mol) fein gepulvertem, wasserfreiem Aluminiumchlorid beschickt, zu dem innerhalb von 20 min 45,1 g (0,336 mol) 4-Methylacetophenon getropft werden. In die so erhaltene warme Schmelze tropft man während 45 min. 53,7 g (0,336 mol) Brom hinzu und leitet den entstehenden Bromwasserstoff ab. - Wird bei der Bromzugabe nicht gut genug gerührt oder wird zu viel Brom eingesetzt, so läßt sich durch fraktionierte Kristallisation aus 70 %igem Ethanol auch das 3,5-Dibrom-4-methylacetophenon gewinnen. - Man läßt 2 h nachreagieren und gießt auf ca. 1 l Eis, versetzt mit 100 ml konz. Salzsäure. Der sich ausscheidende Feststoff wird in Ether gelöst, mit Wasser und Natriumhydrogencarbonat gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abrotiert und das Produkt destilliert.

Sdp. 90°C/0,03 Torr

Schmp. 42°C (Petrolether) Schmp. Lit.[126] 42-43°C

Ausbeute: 58,3 g (81,4 % d.Th.)

3-Brom-4-(brommethyl)-acetophenon 16

In einem 1 l-Einhalskolben, der mit Rückflußkühler, Trockenrohr und Magnetrührer versehen ist, werden 65,0 g (0,305 mol) sauberes

3-Brom-4-methyl-acetophenon in 600 ml wasserfreiem Tetrachlorkohlenstoff gelöst. Nachdem 0,5 g 2,2'-Azoisobuttersäuredinitril und 59,7 g (0,336 mol) N-Bromsuccinimid hinzugefügt wurden, wird die Mischung für ca. 1 h unter Rückfluß gekocht. Falls nach dieser Zeit alles Succinimid an der Oberfläche schwimmt, läßt man abkühlen und filtriert das entstandene Succinimid ab. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand, ein hautreizendes Produkt, destilliert.

Sdp. 104°C/0,04 Torr Schmp. 79-80°C (Petrolether 40/60)

Ausbeute: 73,9 g (83,0 % d.Th.)

$C_9H_8Br_2O$ (291,98)

Molmasse 290 (M^+, MS)

Ber. C 37,02 H 2,76

Gef. C 37,22 H 2,77

80 MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$, TMS, δ-Werte):

3H (CH_3) 2,63 ppm (s); 2H (CH_2) 4m70 ppm (s); 3H (Aromat) 7,62-8,27 (m)

3-Brom-4-(dimethylaminomethyl)-acetophenon 18

70 g (0,24 mol) 3-Brom-4-(brommethyl)-acetophenon werden in 1000 ml wasserfreiem Toluol gelöst. Nachdem die Lösung 10 min im Eisbad gekühlt wurde, wird unter weiterer Kühlung 108,2 g (2,4 mol) kondensiertes Dimethylamin hinzugefügt. Es muß kräftig gerührt werden, da sofort das entsprechende Hydrobromid ausfällt.

Nach dem Stehen über Nacht wird für 1 h auf 80°C erwärmt. Man läßt abkühlen, filtriert den Niederschlag ab, wäscht ihn mit Toluol nach, zieht das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ab und destilliert.

Sdp. 110°C/0,05 Torr Ausbeute: 39,1 g (63,6 % d.Th.)

$C_{11}H_{14}BrNO$ (256,15)
Molmasse 255 (M^+, MS)

Ber. C 51,58 H 5,51 N 5,47
Gef. C 51,34 H 5,50 N 5,15

90 MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$, TMS, δ-Werte):
6H (N-CH_3) 2,31 (s); 3H (CO-CH_3) 2,58 (s); 2H (N-CH_2) 3,54 (s);
3H (Aromat) 7,49-8,13 (m)

(±)-1-[3-Brom-4-(dimethylaminomethyl)-phenyl]-ethanol 19

12 g (46,8 mmol) 3-Brom-4-(dimethylaminomethyl)-acetophenon werden in 50 ml wasserfreiem Ether gelöst und so zu 0,5 g (13,2 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 50 ml Ether zugetropft, daß gelindes Sieden aufrechterhalten wird. Es wird 1 h unter Rückfluß gekocht und nach dem Abkühlen mit Wasser zersetzt. Man macht mit Natronlauge alkalisch, ethert aus, trocknet mit Natriumsulfat und destilliert.

Sdp. 114°C/0,05 Torr Ausbeute: 10,1 g (82,9 % d.Th.)

$C_{11}H_{16}BrNO$ (258,16)
Molmasse 257 (M^+, MS)

Ber. C 51,18 H 6,25 N 5,43

Gef. C 51,38 H 6,42 N 5,66

90 MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$, TMS, δ-Werte):

3H ($C-CH_3$) 1,41 (d); 6H ($N-CH_3$) 2,22 (s); 2H ($N-CH_2$) 3,47 (s); 1H (OH) 3,76 (s, breit); 1H (CH) 4,77 (q); 3H (Aromat) 7,13-7,53 (m)

3-Brom-4-(dimethylaminomethyl)-styrol 20

20 g (77,5 mmol) (±)-1-[3-Brom-4-(dimethylaminomethyl)-phenyl]-ethanol werden in 500 ml wasserfreiem Xylol (Isomerengemisch) gelöst und 2 g 4-tert.-Butylbrenzkatechin hinzugefügt. Unter kräftigem Rühren werden 70 g (0,49 mol) Phosphorpentoxid hinzugegeben und die Mischung schnell erhitzt. Nach Siedebeginn läßt man für 3 min unter Rückfluß kochen, kühlt mit Eis und zersetzt das überschüssige Phosphorpentoxid mit Wasser. Man rührt ca. 1 h zum Lösen der Phosphorsäuren, trennt die organische Phase quantitativ ab und verwirft sie. Die wäßrige Phase wird unter Kühlung mit Natronlauge alkalisch gemacht und unter Zusatz von Inhibitor ausgeethert. Die vereinigten Etherextrakte werden über Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeengt und destilliert.

Sdp. 65°C/0,05 Torr Ausbeute: 7,0 g (37,6 % d.Th.)

$C_{11}H_{14}BrN$ (240,15)

Molmasse 239 (M^+, MS)

Ber. C 55,02 H 5,88 N 5,83

Gef. C 55,04 H 5,81 N 6,16

90 MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$, TMS, δ-Werte):
6H ($N-CH_3$) 2,28 (s); 2H ($N-CH_2$) 3,50 (s);, 3H (AMX-Spektrum der Vinylgruppe) δ_A = 5,26, δ_M = 5,85, δ_X = 6,64, $^2J_{AM}$ = 1,2 Hz $^3J_{AX}$ = 10,5 Hz, $^3J_{MX}$ = 18 Hz; 3H (Aromat) 7,20-7,63 (m)

2-(Dimethylaminomethyl)-5-vinyl-phenylboronsäureanhydrid 22

Die gesamte Reaktion wird unter Stickstoff als Inertgas durchgeführt. 1,15 (0,047 g-Atom) Magnesiumspäne in 10 ml wasserfreiem THF werden durch 1 ml Ethylbromid aktiviert. Nachdem die Reaktion angesprungen ist, zieht man die Lösung mit einer Fortuna-Pipette wieder ab und füllt mit 30 ml THF auf. In diese kräftig gerührte Mischung läßt man 11,2 g (46,6 mmol) 3-Brom-4-(dimethylaminomethyl)-styrol, gelöst in 30 ml THF, zutropfen, wobei das Lösungsmittel durch die Reaktionswärme leicht siedet. Man läßt 1 h nachreagieren und kühlt die Mischung mit Eis ab. In einem weiteren Reaktionsgefäß wird eine Lösung von 10,7 g (46,5 mmol) Borsäuretri-n-butylester in 100 ml THF auf -78°C abgekühlt. In diese Lösung läßt man das Grignard-Reagenz zutropfen und nach dem Stehen über Nacht wird auf Raumtemperatur erwärmt. Es wird mit Wasser hydrolisiert und das entstandene n-Butanol azeotrop am Rotationsverdampfer abgezogen. Man dampft im Vakuum weiter ein bis zur Trockene und kocht den erhaltenen Feststoff mit Benzol am Wasserabscheider. Nach dem Abkühlen wird abfiltriert, eingeengt und das Produkt im Hochvakuum getrocknet. Es fällt dabei spektroskopisch rein an, konnte aber bisher noch nicht kristallin erhalten werden.

Ausbeute: 6,7 g (76,9 % d.Th.)

$C_{33}H_{42}B_3N_3O_3$ (561,15)
Molmasse 561 (M^+, MS)

90 MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$, TMS, δ-Werte):
6H ($N-CH_3$) 2,53 (s); 2H ($N-CH_2$) 4,19 (s); 3H (AMX-Spektrum der Vinylgruppe) δ_A = 5,18, δ_M = 5,70, δ_X = 6,72, $^2J_{AM}$ = 1,2 Hz $^3J_{AX}$ = 10,8 Hz, $^3J_{MX}$ = 18 Hz; 3H (Aromat) 7,20 - 7,71 (m)

Wird dieses Boronsäureanhydrid in Wasser gelöst, so ergibt sich für die Boronsäure 21 folgendes

90 MHz-^{1}H-NMR (D_2O, HDO, δ-Werte)-Spektrum:
6H ($N-CH_3$) 2,53 (s); 2H ($N-CH_2$) 2,99 (s); 3H (AMX-Spektrum der Vinylgruppe) δ_A = 5,23, δ_M = 5,79, δ_X = 6,75, $^2J_{AM}$ = 1,2 Hz $^3J_{AX}$ = 10,5 Hz, $^3J_{MX}$ = 18 Hz; 3H (Aromat) 7,09-7,59 (m)

4-Nitrophenyl-2,3; 4,6- bis -O-[2-(dimethylaminomethyl)-5-vinyl-phenylboronyl]-α-D-mannopyranosid 24

2,0 g (10,7 mmol) 2-(Dimethylaminomethyl)-5-vinyl-phenylboronsäureanhydrid und 1,6 g (5,3 mmol) 4-Nitrophenyl-α-D-(+)-mannopyranosid werden in 250 ml Methylenchlorid für 1 h am Wasserabscheider zum Sieden erhitzt. Man filtriert ab, zieht das Lösungsmittel im Vakuum ab und kristallisiert aus wasserfreiem THF um.

Schmp. 195-197°C (Zers.) Ausbeute: 4,2 g (61,9 % d.Th.)

$C_{34}H_{39}B_2N_2O_8$ (639,32)
Molmasse 639 ($^{\cdot\cdot+}$, MS)

MS-Hochauflösung (^{10}B): Ber. m/e = 637,2996
Gef. m/e = 637,3019
Δ = 2,3 · 10^{-3}

$[\alpha]_{589}^{20}$ = 124,7° (c = 1,01 Acetonitril)

90 MHz-^{1}H-NMR (CD_3CN, TMS, δ-Werte):

12H ($N-CH_3$) 2,57 (s, breit); 6H (Zuckerprotonen an C-2 bis C-6) 3,5-4,5 (m); 4H ($N-CH_2$) 3,85 (s), 3,96 (s); 6H (AMX-Spektrum der Vinylgruppen) δ_A = 5,22, δ_M = 5,81, δ_X = 6,78, $^2J_{AM}$ = 1,3 Hz, $^3J_{AX}$ = 11,3 Hz, $^3J_{MX}$ = 18 Hz; 10 H (Aromaten) 7,05-8,25 (m)

28,88 MHz ^{11}B-NMR (CH_3CN, $F_3B \cdot OEt_2$ als externer Standard, δ-Wert): 13,9

(N-B)-2-[2-(Dimethylaminomethyl)-5-vinyl-phenyl]-(4RS)-4-methyl-1,3,2-dioxaborolan 25

2,0 g (10,7 mmol) 2-(Dimethylaminomethyl)-5-vinyl-phenylboronsäureanhydrid und 0,81 g (10,7 mmol) (RS)-1,2-Propandiol werden zusammen in 200 ml Benzol für 1,5 h am Wasserabscheider gekocht. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgezogen und der Rückstand destilliert.

Sdp. 101°C / 0,01 Torr Ausbeute: 2,1 g (80,1 % d.Th.)

$C_{14}H_{20}BNO_2$ (245,13)
Molmasse 245 (M^+, MS)

Ber.	C 68,59	H 8,22	N 5,71
Gef.	C 67,35	H 8,30	N 5,38

90 MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$, TMS, δ-Werte):

3H ($C-CH_3$) 1,32 (d); 6H ($N-CH_3$) 2,53 (s); 2H ($N-CH_2$) 3,82 (s); 3H (ABC-Spektrum der Boroxolan-Protonen) 3,42-4,25 (AB-Teil von $O-CH_2$), 4,38 (C-Teil von O-CH); 3H (AMX-Spektrum der Vinylgruppe) δ_A = 5,15, δ_M = 5,70, δ_X = 6,72,

$^{2}J_{AM}$ = 1,5 Hz, $^{3}J_{AX}$ = 10,6 Hz, $^{3}J_{MX}$ = 18 Hz; 3H (Aromat) 6,90-7,60 (m)

28,88 MHz ^{11}B-NMR ($CHCl_3$, $F_3B \cdot OEt_2$ als externer Standard, δ-Wert): 14,3

4,4-Dimethyl-2-phenyl-1,3,2-dioxaborolan 26

2,0 g (20,2 mmol) Triphenylboroxin und 1,82 g (20,2 mmol) 2-Methyl-1,2-propandiol werden am Wasserabscheider für 2 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand destilliert.
Sdp. 40°C / 0,05 Torr Ausbeute: 2,97 g(83,4 % d.Th.)

$C_{10}H_{13}BO_2$ (176,02)
Molmasse 176 (M^+, MS)

Ber. C 68,23 H 7,44
Gef. C 67,85 H 7,45

90 MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$, TMS, δ-Werte):
6H ($C-CH_3$) 1,41 (s); 2H ($O-CH_2$) 4,02 (s); 3H (Aromat H 3-5) 7,11-7,46 (m); 2H (Aromat H 1+6) 7,69-7,84 (m)

28,88 MHz-^{11}B-NMR ($CHCl_3$, $F_3B \cdot OEt_2$ als externer Standard, δ-Wert): 31,7

2-(Diethylaminomethyl)-phenylboronsäureanhydrid 28

3 g (15,2 mmol) 2-(Brommethyl)-phenylboronsäureanhydrid werden in 120 ml wasserfreiem Toluol gelöst und man fügt 11,1 g (0,15 mol)

Diethylamin, gelöst in 45 ml Toluol, hinzu. Nach dem Rühren über Nacht erwärmt man die Mischung für 1 h auf 70°C und filtriert den ausgefallenen Niederschlag ab. Man zieht das Lösungsmittel ab und trocknet den Feststoff im Vakuum. Er fällt spektroskopisch rein an, konnte bisher aber noch nicht kristallisiert werden.

Ausbeute: 2,1 g (71,6 % d.Th.)

$C_{33}H_{48}B_3N_3O_3$ (567,20)

90 MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$, TMS, δ-Werte):
6H (CH_2-$C\underline{H}_3$ 1,02 (t, ^3J = 7,5 Hz); 4H ($C\underline{H}_2$-CH_3) 2,74 (q, ^3J = 7,5 Hz); 2H (N-CH_2) 3,86 (s); 4H (Aromat) 7,15-7,70 (m)

(N-B)-2-[2-(Diethylaminomethyl)-phenyl]-4,4-dimethyl-1,3,2-dioxaborolan 29

1,5 g (7,93 mmol) 2-(Diethylaminomethyl)-phenylboronsäureanhydrid und 0,72 g (7,94 mmol) 2-Methyl-1,2-propandiol werden in 140 ml Toluol am Wasserabscheider für 2 h zum Sieden erhitzt. Man zieht das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ab und destilliert.

Sdp. 87°C / 0,05 Torr Ausbeute: 1,35 g (65,3 % d.Th.)

$C_{15}H_{24}BNO_2$ (261,16)
Molmasse 261 (M^+, MS)

90 MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$, TMS, δ-Werte):
6H (CH_2-$C\underline{H}_3$) 1,14 (t, ^3J = 7,5 Hz); 6H (C-CH_3) 1,35 (s); 4H ($C\underline{H}_2$-CH_3) 2,91 (q, ^3J = 7,5 Hz); 2H (O-CH_2) 3,69 (s); 2H (N-CH_2) 3,80 (s); 4H (Aromat) 6,93-7,58 (m)

28,88 MHz-^{11}B-NMR ($CHCl_3$, $F_3B \cdot OEt_2$ als externer Standard, δ-Wert): 17,7

2-(Diisopropylaminomethyl)-phenylboronsäureanhydrid 30

5 g (24,5 mmol) 2-(Brommethyl)-phenylboronsäureanhydrid werden in 150 ml wasserfreiem Toluol gelöst, worauf in diese gut gerührte Lösung 35 g (0,35 mol) Diisopropylamin in 50 ml Toluol getropft werden. Man läßt über Nacht rühren, erwärmt für 1 h auf 70°C und filtriert den ausgefallenen Niederschlag ab. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgezogen und der anfallende Feststoff aus Benzol umkristallisiert.

Schmp. 152-154°C Ausbeute: 3,8 g (68,9 % d.Th.)

$C_{39}H_{60}B_3N_3O_3$ (651,36)
Molmasse 651 (M^+, MS)

90 MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$, TMS, δ-Werte):
12H ($C-CH_3$) 1,11 (d); 2H (N-CH) 3,10 (sept); 2H ($N-CH_2$) 3,80 (s); 3H (Aromat H 3-5) 7,1-7,3 (m); 1H (Aromat H6) 7,82-8,0 (m)

2-[2-(Diisopropylaminomethyl)-phenyl]-4,4-dimethyl-1,3,2-dioxaborolan 31

3 g (13,8 mmol) 2-(Diisopropylaminomethyl)-phenylboronsäureanhydrid und 1,25 g (13,9 mmol) 2-Methyl-1,2-propandiol werden zusammen in 150 ml Toluol am Wasserabscheider zum Sieden erhitzt. Man zieht das Lösungsmittel im Vakuum ab und destilliert.

Sdp. 91°C / 0,01 Torr Ausbeute: 2,4 g (60,3 % d.Th.)

$C_{17}H_{28}BNO_2$ (288,43)
Molmasse 289 (M^+, MS)

90 MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$, TMS, δ-Werte):

12H ($CH-C\underline{H}_3$) 1,02 (d); 6H ($C-CH_3$) 1,43 (s); 2H (N-CH) 3,02 (sept); 2H ($N-CH_2$) 3,89 (s); 2H ($O-CH_2$) 4,03 (s); 4H (Aromat) 7,02-7,82 (m)

28,88 MHz-^{11}B-NMR ($CHCl_3$, $F_3B \cdot OEt_2$ als externer Standard, δ-Wert): 30,9

2-(2-Dimethylaminoethyl)-phenylboronsäureanhydrid 32

Die Reaktion wird in einer Inertgasatmosphäre durchgeführt. 2,1 g (0,086 Grammatom) Magnesium werden in 10 ml THF durch 0,7 ml Ethylbromid aktiviert. Nach beendeter Reaktion wird die Lösung mit einer Pipette wieder abgezogen. Man läßt 19 g (83,3 mmol) 2-Brom-N,N-dimethyl-β-phenylethylamin in 30 ml THF langsam zutropfen und erwärmt. Man läßt eine Stunde nachreagieren und kühlt in einem Methanol/Trockeneis-Kältebad auf -60°C ab. Gleichzeitig werden 20 g (86,9 mmol) Tri-n-butylborat in 100 ml THF auf -60°C gekühlt. In diese gerührte Lösung läßt man das Grignard-Reagenz hineintropfen. Man läßt über Nacht auf Raumtemperatur erwärmen und hydrolisiert mit 150 ml Wasser. Das Lösungsmittel wird abgezogen und entstandenes n-Butanol mit Wasser azeotrop entfernt. Die Boronsäure wird durch Erhitzen mit Toluol zum Anhydrid dehydratisiert. Das Lösungsmittel wird entfernt und das Produkt im Vakuum getrocknet. Es konnte nicht kristallin erhalten werden.

Ausbeute: 6,2 g (42,5 % d.Th.)

$C_{30}H_{42}B_3N_3O_3$ (525,09)

MS-Hochauflösung (^{11}B): Ber. m/e = 525,3505

Gef. m/e = 525,3522

$\Delta = 1,7 \cdot 10^{-3}$

90 MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$, TMS, δ-Werte):
6H (CH_3) 2,31 (s); 4H (CH_2) 3,13 (s, breit); 4H (Aromat) 7,05-7,82 (m)

2-[2-(2-Dimethylaminoethyl)-phenyl]-(4S)-4-methyl-1,3,2-dioxaborolan 33

2,77 g (15,8 mmol) 2-(2-Dimethylaminoethyl)-phenylboronsäureanhydrid und 1,21 g (15,9 mmol) (S)-1,2-Propandiol werden in 300 ml Methylenchlorid für 2 h am Wasserabscheider erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgezogen und das Produkt aus Ether/Chloroform umkristallisiert.

Schmp. 171°C Ausbeute: 2,3 g (62,4 % d.Th.)

$C_{13}H_{20}BNO_2$ (233,12)

MS-Hochauflösung (^{11}B): Ber. m/e = 233,1587
Gef. m/e = 233,1589
$\Delta = 0{,}2 \cdot 10^{-3}$

90 MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$, TMS, δ-Werte):
3H (C-CH_3 1,38 (d); 6H (N-CH_3) 2,81 (s, breit); 4H (CH_2) 3,05-3,45 (m); 3H (ABC-Spektrum der Boroxolan-Protonen) 3,54-4,46 (AB-Teil von O-CH_2), 4,52-4,82 (C-Teil von O-CH); 4H (Aromat) 7,12-7,89 (m)

2-[2-(2-Dimethylaminoethyl)-phenyl]-4,4-dimethyl-1,3,2-dioxaborolan 34

3,13 g (17,9 mmol) 2-(2-Dimethylaminoethyl)-phenylboronsäureanhydrid und 1,61 g (17,9 mmol) 2-Methyl-1,2-propandiol werden in

350 ml Methylenchlorid gelöst. Das Reaktionsgemisch wird erhitzt, wobei entstehendes Wasser azeotrop entfernt wird. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abgezogen und das Produkt durch Sublimation bei 160°C im Ölpumpenvakuum gereinigt.
Schmp. 204°C Ausbeute: 3,3 g(74,8 % d.Th.)

$C_{14}H_{22}BNO_2$ (247,15)
Molmasse 247 (M^+, MS)

90 MHz-^{1}H-NMR (CD_2Cl_2, TMS, δ-Werte):
6H ($C-CH_3$) 1,44 (s); 6H ($N-CH_3$) 2,80 (s); 4H (CH_2) 3,03-3,57 (m)
2H ($O-CH_2$) 4,03 (s); 4H (Aromat) 7,16-7,89 (m)

28,88 MHz-^{11}B-NMR ($CHCl_3$, $F_3B \cdot OEt_2$ als externer Standard, δ-Wert): 30,7

(2-Bromphenyl)-essigsäurediethylamid

Zu 3,5 g (47,9 mmol) Diethylamin, gelöst in 50 ml wasserfreiem Toluol, werden unter Eiskühlung 3,2 g (13,7 mmol) (2-Bromphenyl)-essigsäurechlorid, gelöst in 40 ml Toluol, zugetropft. Man läßt über Nacht stehen und fügt 70 ml dest. Wasser hinzu. Die Phasen werden getrennt und die wäßrige Phase wird ausgeethert. Die Extrakte werden vereinigt und über Natriumsulfat getrocknet. Man filtriert ab, engt das Produkt im Vakuum ein und destilliert.
Sdp. 90°C / 0,01 Torr Ausbeute: 2,9 g (78 % d.Th.)

$C_{12}H_{16}BrNO$ (270,17)

Ber.	C 53,35	H 5,97	N 5,18
Gef.	C 53,52	H 5,99	N 5,40

90 MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$, TMS, δ-Werte):
6H (CH_2-$C\underline{H}_3$) 1,11 (t, ^3J = 6,6 Hz); 4H* ($C\underline{H}_2$-CH_3) 3,30 und 3,36 (2 q, ^3J = 6,6 Hz); 2H (Ph-CH_2) 3,73 (s); 4H (Aromat) 6,88-7,52 (m)

2-Brom-N,N-diethyl-β-phenylethylamin[127]

Zu 0,56 g (14,8 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 50 ml Ether werden 4 g (14,8 mmol) (2-Bromphenyl)-essigsäurediethylamid, gelöst in 50 ml Ether, langsam zugetropft. Eine Nachreaktionszeit von 6 h, während der zum Sieden erhitzt wurde, erwies sich als günstiger Kompromiß. Wurde zu kurz reduziert, lag noch zu viel Ausgangssubstanz vor und wurde zu lange reduziert, wurde das Bromatom am Aromaten abgespalten. Es wurde mit Wasser zersetzt, ausgeethert, das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand destilliert.

Sdp. 55°C / 0,01 Torr Ausbeute: 2,3 g (61,8 % d.Th.)

2-[2-(Diethylaminoethyl)-phenyl]-4,4-dimethyl-1,3,2-dioxaborolan 35

Die Reaktion wird unter Schutzgas durchgeführt. 0,5 g (0,021 Grammatom) Magnesium werden in 5 ml THF durch 0,2 ml Ethylbromid aktiviert, wobei die Lösung nach beendeter Reaktion vom Magnesium abgetrennt wird. Man läßt 5 g (19,5 mmol) 2-Brom-N,N-diethyl-β-phenylethylamin in 20 ml THF langsam hinzutropfen. Nach der Nachreaktion von 1,5 h kühlt man in einem Methanol/Trockeneis-Kältebad auf -60°C ab, während man gleichzeitig 5,7 g (24,8 mmol) Tri-n-butylborat in 50 ml THF auf -60°C kühlt. In diese gerührte Lösung läßt man das Grignard-Reagenz langsam hineintropfen. Nach dem Aufwärmen über Nacht auf Raumtemperatur

hydrolysiert man mit 100 ml Wasser. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und entstandenes n-Butanol mit Wasser azeotrop entfernt. Die Boronsäure wird durch Erhitzen mit Toluol zum Anhydrid dehydratisiert, worauf das Lösungsmittel im Vakuum entfernt wird. Das 2-(2-Diethylaminoethyl)-phenylboronsäureanhydrid konnte nicht rein erhalten werden und wurde deshalb sofort zum Dioxaborolan umgesetzt. Dazu werden 1,5 g (7,4 mmol) Anhydrid und 0,67 g (7,4 mmol) 2-Methyl-1,2-propandiol in 200 ml Toluol für 4 h am Wasserabscheider zum Sieden erhitzt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand destilliert.

Sdp. 71°C / 0,01 Torr Ausbeute: 0,89 g (43,6 % d.Th.)

$C_{16}H_{26}BNO_2$ (275,20)
Molmasse 275 (M^+, MS)

90 MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$, TMS, δ-Werte):
6H (CH_2-C<u>H</u>$_3$) 1,47 (t, ^3J = 7,5 Hz); 6H (C-CH_3) 1,50 (s); 4H (C<u>H</u>$_2$-CH_3) 3,27 (q, ^3J = 7,5 Hz); 4 H (CH_2) 3,2-3,5 (m); 2 H (O-CH_2) 4,09 (s); 4H (Aromat) 7,2-7,95 (m)

<u>Versuche zur Darstellung von 3-Brom-4-dimethylaminomethylacetophenon 18 aus 17</u>

Die Reaktion wurde entsprechend D.E. Pearson, H.W. Pope[61] durchgeführt:
In einer Inertatmosphäre wird zu 24,1 g (0,18 mol) gut gerührtem Aluminiumchlorid 10 g (56,4 mmol) 4-(Dimethylaminomethyl)-acetophenon während 10 min zugetropft. Zu der erhaltenen roten "Schmelze"

läßt man während 1 h 8,95 g (56,0 mmol) Brom hinzutropfen, wobei die Reaktionsmischung auf 100°C erwärmt wird. Nach der Nachreaktion von 1 h wird auf Eis unter Zusatz von 20 ml konz. HCl hydrolisiert. Man macht mit NaOH alkalisch, ethert aus, trocknet mit Natriumsulfat und destilliert. Es wird nur Ausgangsmaterial erhalten.

Die gleiche Reaktion wurde analog R.F. Eizember, A.S. Ammons[66] im Lösungsmittel 1,2-Dichlorethan durchgeführt. Hier wurde ebenfalls keine Bromierung des Aromaten beobachtet.

3. Darstellung der Polymere

Aus Tab. 4 geht die Zusammensetzung der einzelnen Polymerisationsansätze hervor. Dazu wurde jeweils noch 0,05 g 2,2'-Azoisobuttersäuredinitril als Radikalstarter gegeben. Das Inertlösungsmittel Benzol wurde über aktiviertem Molekularsieb 4 Å und Acetonitril über aktiviertem Molekularsieb 3 Å getrocknet. Die Monomeren wurden direkt vor der Verwendung durch Destillation gereinigt und entstabilisiert.
Von den käuflich erwerbbaren Divinylbenzol-Mischungen wurde nach der Destillation ein Gaschromatogramm zur quantitativen Bestimmung der Bestandteile angefertigt. Das 50 %ige DVB bestand aus 38,0 % 3- und 11,7 % 4-Divinylbenzol sowie aus 38,2 % 3- und 12,1 % Ethylvinylbenzol. Das 70 %ige DVB bestand aus 48,6 % 3- und 19,7 % 4-Divinylbenzol, 24,5 % 3- und 5,6 % 4-Ethylvinylbenzol sowie aus 1,8 % 3- und 1,6 % 4-Diethylbenzol (2 m 10 % UCON-LB 550 X, 110°C, N_2 26,6 ml/min).

Die angegebenen Mischungen wurden in dickwandige Glasampullen eingebracht und vom Inhibitor Sauerstoff befreit. Dazu wird die mit einem 3-Wege-Hahn verschlossene Ampulle in einem Aceton/Trockeneis-Kältebad abgekühlt und evakuiert; die Mischung entgast und wird anschließend mit Stickstoff belüftet. Dieser Vorgang wird zweimal wiederholt, worauf die Ampulle mit Hilfe eines Gebläsebrenners unter leichtem Vakuum zugeschmolzen wird.
Die Polymerisation der Polymere I, II und III erfolgte über 4 Tage bei 80°C, während P IV und VI 2 Tage bei 60°C und 2 Tage bei 80°C gehalten wurden und P V und VII jeweils einen Tag bei 60°C und 70°C und 2 Tage bei 80°C durchpolymerisierten.
Nach dem vorsichtigen Zerschlagen der Ampulle konnten die Polymerblöcke, die je nach innerer Oberfläche durchscheinend oder kreidig-weiß aussahen, ohne vorherige Trocknung - unter anderem um die äußerst lästigen elektrostatischen Aufladungen zu vermeiden - mit einer Schlagwerksmühle (Janke & Kunkel, Ika-Werk, Typ A 10, 20 000 UpM) gemahlen werden. Das Polymermehl wurde auf einem Prüfsiebsatz (nach DIN 4188, Firma Siebtechnik) und einer Siebmaschine (Firma Retsch, Typ RV) in die Siebfraktionen < 32 µm, 32-45 µm, 45-63 µm und > 63 µm unterteilt. Es ist vorteilhaft, das Mahlgut > 63 µm nicht länger als jeweils 10 Sekunden zu mahlen, und dann den Siebvorgang zu wiederholen, weil sonst zu große Mengen Feinanteil < 32 µm erzeugt werden.

4. Bestimmung der Quellung und der inneren Oberfläche

Die lösungsmittelfeucht gesiebten Polymere der Korngrößenfraktion 45-63 µm wurden vor der Untersuchung[128] bei 50°C im Vakuum

Tab. 7 Ergebnisse der Quellversuche, innere Oberfläche

Polymer	Lm [a]	Einwaage [mg]	S [ml]	V_{Sch} [ml/g]	G [ml]	V_G [ml/g]	Q	O_{sp}
I	M [b]	101	0,24	2,38	0,46	4,55	1,91	96,9
	A [c]	120	0,30	2,50	0,56	4,67	1,87	
II	M	426	0,78	1,83	1,60	3,76	2,05	< 10
	A	373	0,65	1,74	1,38	3,69	2,13	
IV	M	242	0,41	1,69	0,76	3,14	1,85	< 10
	A	252	0,42	1,67	0,70	2,78	1,66	
V	M	156	0,42	2,69	0,43	2,76	1,03	421,0
	A	150	0,40	2,66	0,42	2,80	1,05	
VI	M	161	0,68	4,22	0,72	4,47	1,06	390,9
	A	122	0,48	3,93	0,53	4,34	1,10	
VII	M	102	0,34	3,33	0,47	4,61	1,38	339,8
	A	110	0,35	3,18	0,43	3,91	1,23	

a) Lösungsmittel (Quellungsmittel). b) Methanol. c) Acetonitril.

getrocknet. Die Proben wurden in ein kalibriertes Meßrohr mit 2,5 mm Innendurchmesser eingewogen und so lange gerüttelt, bis das Volumen konstant blieb. Aus dem so ermittelten Schüttvolumen S wurde mit Hilfe der Einwaage das spezifische Schüttvolumen V_{Sch} berechnet. Das Polymer wurde aufgelockert und anschließend in ca. 2 ml Methanol bzw. Acetonitril aufgeschlämmt, wobei anhaftende Luftblasen sorgfältig zu entfernen sind. Nach dem Absitzen des Polymers wurde die Probe zu einem konstanten Volumen gerüttelt und das Gelbettvolumen G wurde 24 h später abgelesen. Daraus wurde wieder mit der Einwaage das spezifische Gelbettvolumen V_G berechnet. Der Quellungsgrad Q wurde aus dem Quotienten des Gelbettvolumens und des Schüttvolumens erhalten.

Zur Bestimmung der inneren Oberfläche O_{sp} wurden die im Vakuum getrockneten und mit Stickstoff belüfteten Polymere für weitere 2 h bei 50°C im Stickstoffstrom gespült, um adsorbierte Fremdstoffe zu entfernen. Die Oberfläche wurde nach der BET-Methode durch Stickstoff-Adsorptionsmessungen bestimmt und entsprechend dem "Einpunkt Differenzverfahren" (DIN 66 132) ausgewertet[70]. Benutzt wurde das Gerät Areameter II der Firma Ströhlein. Alle gemessenen Werte sind in Tab. 7 aufgeführt.

5. Messung der Abspaltkinetik

Zur Bestimmung der Abspaltgeschwindigkeit wurde eine definierte Menge Polymer in eine Fritte gegeben, deren spezielle Konstruktion es ermöglichte, daß die gleiche Menge Abspaltlösung oben nachfließt, die unten abgesaugt wurde. Als Abspaltlösung diente ein Gemisch aus Methanol/Wasser im Verhältnis 9:1. In definier-

ten Zeitabständen wurde die Vorlage mit der abgespaltenen Matrize gewechselt, der Inhalt eingeengt und in 2 ml Methanol wieder aufgenommen. Aus dem anschließend ermittelten Drehwert und dem bekannten Drehwert des 4-Nitrophenylmannosids ließ sich der Gehalt an Matrize errechnen. Dieser wurde der Übersichtlichkeit wegen in Tab. 8 zu Prozenten aufsummiert, die zur angegebenen Zeit schon abgespalten waren (bezogen auf die theoretisch abspaltbare Menge). Für P VI bedeutet der letzte Wert gleichzeitig die Endabspaltung, die für P I in der Chromatographie-Säule bestimmt wurde.

Tab. 8 Ergebnisse der Abspaltkinetik

P I			P VI		
t [min]	α_{589}	Menge [%]	t [min]	α_{589}	Menge [%]
3	0,983	50,3	3	0,465	40,9
8,5	0,242	62,7	8	0,125	52,0
17,5	0,085	67,0	16	0,050	56,4
26	0,019	68,0	23	0,020	58,2
36	0,004	68,2	480	0,041	61,8

0,8912 g Polymer (45-63 µm) ≙ 23,4 mg Mannosid

0,5115 g Polymer (32-45 µm) ≙ 13,6 mg Mannosid

6. Chromatographische Untersuchungen mit 4-Nitrophenylmannosid

Die chromatographischen Untersuchungen erfolgten am Hochdruckflüssigkeitschromatographen 1084 B von Hewlett-Packard, der mit

einem UV-Detektor der Wellenlänge 254 mm ausgerüstet ist. Die verwendeten Säulen bestanden aus Edelstahl der Länge 25 cm mit einem nominellen Innendurchmesser von 4 mm. Die ersten Versuche, eine Säule mit dem Polymer zu füllen, wurden nach der trockenen "tap-fill"-Methode[129] durchgeführt; es zeigte sich jedoch, daß diese Methode für quellbare Polymere nicht geeignet ist, da beim Durchpumpen von Methanol - selbst bei der langsamsten Pumpgeschwindigkeit von 0,1 ml/min - schnell der maximale Arbeitsdruck von 400 bar des Gerätes überschritten wurde. So wurden zwei andere Füllmethoden ausgesucht; die "slurry packing" -Methode und die "balanced density"-Methode[75], die aber mit den trockengesiebten Polymeren auch nicht immer zum Ziel führten, da diese noch durch elektrostatische Wechselwirkung zu viele Feinstanteile enthielten, die beim Sieben nicht abgetrennt wurden. Deshalb schloß sich für die Polymere I b bis VI an den normalen Siebvorgang noch eine Naßsiebung an, indem die Korngrößenverteilung 32-45 µm auf einem 32 µm-Sieb mit Methanol nachgewaschen wurde. Die so nachbehandelten Polymere zeigten beim Füllen keinen zu großen Druckabfall. Für P I a wurde die Korngrößenfraktion 45-63 µm nach der "slurry-packing"-Methode mit Methanol in eine verlängerte Säule gespült, worauf das Polymer durch eine hohe Flußgeschwindigkeit (5 ml/min) des Eluenten in der unteren Säule verdichtet wurde. Die übrigen Polymeren wurden nach der "balanced density"-Methode gepackt: Zu einer Aufschlämmung derselben in Methanol wurde gerade so viel Tetrachlorkohlenstoff gegeben, daß alle Teilchen in Schwebe blieben. Diese stabilisierte Suspension wurde wiederum in eine verlängerte Chromatographie-Säule gegeben und durch Methanol mit einer hohen Flußgeschwindigkeit in der unteren Säule homogen verdichtet. Es ist

wichtig, daß der dabei erzielte Enddruck über dem späteren Arbeitsdruck liegt. Nach dem Packen wurde die Matrize durch ein Methanol/Wasser-Gemisch im Verhältnis 9:1 abgespalten (ca. 10 h), worauf die Säule mit reinem Methanol (mit den unterschiedlichen Restwassergehalten) konditioniert wurde. Jetzt konnte die obere Verlängerung abgenommen und die Säule in den thermostatisierbaren Chromatographen eingebaut werden. Chromatographieversuche bei Temperaturen, die dem Siedepunkt von Methanol sehr nahe kamen, erwiesen sich durch auftretende Dampfblasen als schwierig und konnten erst befriedigend gelöst werden, nachdem die Ansteuerung des Detektors umgepolt wurde. Selbstverständlich wurde das Laufmittel vor den Versuchen durch eine eingebaute Vakuum-Pumpe und eine Heizung bei den entsprechenden Temperaturen entgast.

Die Bestimmung des Totvolumens bereitete Schwierigkeiten, da keine bei 254 nm absorbierende Substanz gefunden wurde, die auf der Säule keine Retention zeigte. So wurde der "Lösungsmittelpeak", der sich durch kleine Veränderungen in der Grundlinie andeutete, zur Feststellung der Totvolumina herangezogen. Der Trennfaktor α wurde bestimmt, indem jeweils für D- und L-Mannosid separat ein Chromatogramm unter identischen Bedingungen aufgezeichnet wurde; aus den erhaltenen Retentionsvolumina wurde α berechnet. Die Ergebnisse der chromatographischen Untersuchungen sind in Tab. 9 zusammengefaßt.

Tab. 9 Ergebnisse der chromatographischen Untersuchungen

Polymer	Temperatur [°C]	chromatographierte Menge [µg]	Methanol [%] Rest: Wasser	Pumpgeschwindigkeit [ml/min]	Totvolumen	Netto-Retentionsvolumen [ml]		Bodenzahl n		Trennfaktor α
						L-Mann.	D-Mann.	L-Mann.	D-Mann.	
I a	30	2	99,97	0,2	2,0	2,80	3,20	5,1	3,0	1,14
I a	40	2	99,97	0,3	2,4	2,25	2,88	5,9	4,3	1,28
I a	40	2	99,97	0,2	2,5	2,65	3,55	6,9	3,2	1,34
I a	40	2	99,90	0,2	1,8	2,24	3,00	6,3	2,0	1,34
I a	45	2	99,90	0,2	2,0	2,38	3,30	7,4	3,0	1,38
I a	50	2	99,97	0,1	1,8	2,06	3,31	12,2	4,8	1,61
I b	40	5	99,0	0,2	2,3	3,36	4,60	49,2	13,6	1,37
I b	40	10	99,0	0,1	2,4	3,52	5,15	59,9	6,8	1,46
I b	45	10	99,97	0,1	2,5	3,85	5,60	61,9	11,6	1,45
I b	50	10	99,90	0,1	2,5	4,00	6,01	89,2	16,0	1,50

Tab. 9 Fortsetzung

Polymer	Temperatur [°C]	chromatographierte Menge [µg]	Methanol [%] Rest : Wasser	Pumpgeschwindigkeit [ml/min]	Totvolumen [ml]	Netto-Retentionsvolumen [ml]		Bodenzahl n		Trennfaktor α
						L-Mann.	D-Mann.	L-Mann.	D-Mann.	
I b	50	10	99,97	0,1	2,5	2,90	5,00	71,8	12,5	1,72
I b	60	10	99,97	0,1	2,6	2,50	5,10	100,0	16,2	2,04
IV	40	10	99,97	0,1	2,6	2,20	2,48	88,6	55,8	1,13
IV	50	15	99,97	0,1	2,1	2,56	2,92	120,0	82,6	1,14
V	40	15	99,98	0,2	2,6	9,20	13,0	21,4	9,4	1,41
V	40	15	99,93	0,1	2,3	9,4	14,7	34,3	11,1	1,56
V	40	15	99,88	0,1	2,5	10,1	14,2	29,1	10,7	1,41
VI	40	25	99,98	0,5	2,0	10,5	25,5	15,4	3,4	2,43
VI	50	20 L 50 D	99,90	0,5	1,5	8,5	14,0	15,3	4,9	1,65

7. Absorbtionsisotherme

Auf P I b wurden unter identischen Bedingungen unterschiedliche Mengen L-Mannosid chromatographiert; Temperatur: 50°C, Fluß: 0,1 ml/min, 99,97 % Methanol.

L-Mannosid [µg]	Nettoretentionsvolumen [ml]	Kapazitätsfaktor
2	3,05	1,22
5	2,90	1,16
10	2,88	1,15
20	2,75	1,10

Tab. 10 Werte zur Abb. 15

8. Affinitätschromatographie und Dissoziationskonstante

Die Untersuchungen zur Affinitätschromatographie wurden am Hochdruckflüssigkeitschromatographen 1084 B von Hewlett-Packard vorgenommen. Die Substanzen wurden mit einem UV-Detektor der Wellenlänge 254 nm nachgewiesen. Die Zusammensetzung von P VII befindet sich in Tab. 4. Die Polymerisation mit 50 %igem Divinylbenzol erfolgte analog den Polymeren I bis P VI, ebenso das Mahlen und Sieben. Die Korngrößenverteilung 32-45 µm wurde mit Hilfe der "balanced density"-Methode in eine 25 cm-Säule gepackt.

Die Messungen der Dissoziationskonstanten wurden am Potentiographen E 536 der Firma Metrohm Herisau ausgeführt. Es wurden weiterhin der Dosimat E 535 und die kombinierte Messkette EA 121 benutzt.

Vor der Messung wurde das Gerät durch eine Zweipunkt-Eichung bei pH 8 und pH 4 eingeregelt.
Die Aminoboronsäure wurde als Anhydrid eingewogen, worauf diese durch Lösen in doppelt destilliertem Wasser (Firma Roth) in die freie Boronsäure überführt wurde. 102,0 mg Anhydrid in 40 ml Wasser ergab einen Verbrauch von 3,17 ml 0,1 N-Natronlauge. 106,5 mg in 40 ml Wasser ergab einen Verbrauch von 3,31 ml 0,1 N-Salzsäure.
Zur Titration wurden die gebrauchsfertigen Lösungen der Firma Merck benutzt.

9. Esteraustausch

Die Retentionszeiten der chromatographierten Verbindungen werden in folgender Tabelle aufgeführt:

26	12	9	8	Verbindung
50,8	55,7	87,4	98,1	Ret. Zeit [min]

Tab. 11 Retentionszeiten ermittelt auf einer gepackten Glassäule OV 17, 2 m, 2,5 % Phenylsilikonöl, Einspritzblock und FID 230°C, Säule 120°C, Stickstoff 25,9 ml/min

Die Ergebnisse der Gaschromatographie sind in Tab. 12 zu finden. Zum Beweis, daß die hohe Temperatur des Einspritzblockes nicht die Messung verfälscht, wurde schon nach einer Minute chromatographiert; es waren noch keine Folgeprodukte nachweisbar. Die angegebenen Prozente sind Flächenprozente; zum Erstellen der

Abb. 17 wurden die Flächen von 12 und 9 mit den ermittelten Responsfaktoren 1,0924 bzw. 0,9377 multipliziert.

Zeit [h]	26	8	12	9
1/60	51,31	48,69	-	-
2	40,14	40,85	7,32	11,68
4	36,06	36,89	10,50	16,56
6	33,27	34,41	12,50	19,83
29	25,41	27,10	19,00	28,50
100	24,70	26,62	19,68	29,00

Tab. 12 Ergebnisse der Gaschromatographie als Flächenprozente

Die massenspektroskopische Bestimmung wurde unter folgenden Bedingungen angefertigt: Energie 70 eV, Emission 60 µA, Quellen-Temperatur 180°C. Die Molekülpeaks besaßen die relativen Intensitäten (normiert auf m/e 233 = 100 %): m/e 219 (86,4 %), 233 (100 %), 245 (15,9 %) und 259 (19,1 %).

V. LITERATURVERZEICHNIS

1) R. Wolfenden, Nature (London), 223, 704 (1966)

2) J. Boger, R.J. Corcoran, J.-M. Lehn, Helv. Chim. Acta 61, 2199 (1978)

3) R. Breslow, H. Kohn, B. Siegel, Tetrahedron Lett. 1976, 1645

4) I. Tabushi, K. Shimokawa, N. Shimizu, H. Shirakata, K. Fujita, J. Am. Chem. Soc. 98, 7855 (1976)

5) J.F. Stoddart, Chem. Soc. Rev. 8, 85 (1979)

6) I. Tabushi, I. Kuroda, Y. Kimura, Tetrahedron Lett. 1976, 3327

7) D.J. Cram, J.M. Cram,
a) Science 183, 803 (1974);
b) Acc. Chem. Res. 11, 8 (1978)

8) G. Dotsevi, Y. Sogah, D.J. Cram, J. Am. Chem. Soc. 97, 1259 (1975)

9) W.D. Curtis, R.M. King, J.F. Stoddart, G.H. Jones, J.C.S. Chem. Commun. 1976, 979

10) L. Pasteur, Ann. chim. phys. (3) 24, 442 (1848)

11) G. Blaschke, F. Donow, Chem. Ber. 108, 1188 (1975)

12) G. Hesse, R. Hagel, Chromatographia 6, 277 (1973)

13) H. Häkli, A. Mannschreck, Angew. Chem. 89, 419 (1977)

14) K. Bach, H.J. Haas, J. Chromatogr. 136, 186 (1977)

15) H. Musso, Chem. Ber. 91, 349 (1958)

16) V.A. Davankow, S.V. Rogozhin, A.V. Somechkin, T.P. Sachkova, J. Chromatogr. 82, 359 (1973)

17) a) G. Wulff, A. Sarhan, Angew. Chem. 84, 364 (1972)
b) G. Wulff, A. Sarhan, K. Zabrocki, Tetrahedron Lett. 1973, 4329
c) G. Wulff, A. Sarhan, J. Gimpel, E. Lohmar, Chem. Ber. 107, 3364 (1974)
d) G. Wulff, A. Sarhan, Deut. Offenlegungsschrift 2 242 796 (1974)

e) G. Wulff in "25 Jahre Fonds der Chemischen Industrie 1950-1975", Hrsg.: Verband der Chemischen Industrie e.V., Fonds der Chemischen Industrie, Frankfurt 1975 S. 135

f) G. Wulff, A. Sarhan, W. Vesper, R. Grobe-Einsler, Chem. Ztg. 100, 288 (1976)

g) G. Wulff, Nachr. Chem. Tech. Lab. 25, 239 (1977)

h) G. Wulff, W. Vesper, R. Grobe-Einsler, A. Sarhan, Makromol. Chem. 178, 2799 (1977)

i) G. Wulff, R. Grobe-Einsler, W. Vesper, A. Sarhan, Makromol. Chem. 178, 2817 (1977)

k) G. Wulff, W. Vesper, J. Chromatogr. 167, 171 (1978)

18) J.M.J. Frechet, Tetrahedron 37, 663 (1981)

19) H. Carlsohn, M. Hartmann, Acta Polymerica 30, 420 (1979)

20) H. Bartels, H. Erlenmeyer, Helv. Chim. Acta 48, 285 (1965)

21) R. Schwyzer, Proc. Fourth Int. Congr. on Pharmacology 5, 196 (1970)

22) D. Oberkobusch, Diplomarbeit, Düsseldorf 1981

23) K.J. Shea, E.A. Thompson, J. Org. Chem. 43, 4253 (1978)

24) R.J. Ferrier, Adv. Carb. Chem. Biochem. 35, 31 (1978)

25) C. Jupe, Dissertation, Bonn 1976

26) W.G. Henderson, E.F. Mooney, Annu. Rev. NMR Spectrosc. 2, 270 (1969)

27) H. Nöth, B. Wrackmeyer, "Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy of Boron Compounds", Springer-Verlag, Berlin 1978

28) R. Grobe-Einsler, Dissertation, Bonn 1977

29) J. Feld, Diplomarbeit, Bonn 1974

30) J. Gimpel, Dissertation, Bonn 1976

31) N.M.D. Brown, F. Davidson, R. McMullan, J.W. Wilson, J. Organomet. Chem. 193, 271 (1980)

32) R.T. Hawkins, H.R. Snyder, J. Am. Chem. Soc. 82, 3863 (1960)

33) F.R. Bean, J.R. Johnson, J.Am. Chem. Soc. 54, 4415 (1932)

34) L.H. Klemm, W. Stalick, D. Bradway, Tetrahedron 20, 1667 (1964)

35) H.S.Davis, J. Am. Chem. Soc. 50, 2778 (1928)

36) N.A. Milas, S. Sussman, J. Am. Chem. Soc. 58, 1302 (1936)

37) S.P. Bakshi, E.E. Turner, J. Chem. Soc. 1961, 168

38) R. Grotstollen, Diplomarbeit, Bonn 1978

39) F.N. Peters, E. Griffith, D.R. Briggs, H.E. French, J. Am. Chem. Soc. 47, 449 (1925)

40) Ch. Dauth, J. Parkt. Chem. 312, 440 (1970)

41) J. Bornstein, S.C. Lashua, A.P. Boiselle, J. Org. Chem. 22, 1255 (1957)

42) R. Clemént, M. Francois, C.R. Acad. Sci-Ser. C 265, 923 (1967)

43) S.W. Kantor, C.R. Hauser, J. Am. Chem. Soc. 73, 4122 (1951)

44) A.H. Cowley, J.L. Mills, J. Am. Chem. Soc. 91, 2911 (1969)

45) A. Mannschreck, H.H. Henschel, unveröffentlicht

46) J.M. Miller, T.R.B. Jones, Inorg. Chem. 15, 283 (1976)

47) R.H. Cragg, J.C. Lockhart, J. Inorg. Nucl. Chem. 31, 2282 (1969)

48) M. Witanowski, L. Stefaniak, G.A. Webb in G.A. Webb (Hrsg.) Annual Reports on NMR Spectroscopy, Vol. 7, S. 117, Academic Press, London 1977

49) A. Mannschreck, H. Münsch, Tetrahedron Lett. 1968, 3227

50) A. Mannschreck, E. Keck, unveröffentlicht

51) H.S. Gutowsky, C.H. Holm, J. Chem. Physics 25, 1228 (1956)

52) R.J. Kurland, M.B. Rubin, W.B. Wise, J. Chem. Physics 40, 2426 (1964)

53) H. Friebolin, H.G. Schmid, W. Faißt, S. Kabuß, Org. Magn. Reson. 1, 147 (1969)

54) J.O. Sutherland in E.F. Mooney (Hrsg.), Annual Reports on NMR Spectroscopy, Vol. 4, S. 71, Academic Press, London 1971

55) D.H.R. Barton (Hrsg.), Comprehensive Organic Chemistry, Vol. 3, S. 917, 926, Pergamon, Oxford 1979

56) H. Kessler, G. Zimmermann, H. Fietze, H. Möhrle, Chem. Ber. 111, 2605 (1978)

57) R.T. Hawkins, D.B. Stroup, J. Org. Chem. 34, 1173 (1969)

58) R.L. Letzinger, D.B. Mac Lean, J. Am. Chem. Soc. 85, 2230 (1963)

59) J.J. Kankare, J. Vavhiala, Acta Chem. Scand. B 31, 914 (1977)

60) R.M. Cowper, L.H. Davidson, Org. Synth. Coll. Vol. II, 480(1944)

61) D.E. Pearson, H.W. Pope, J. Org. Chem. 21, 381 (1956)

62) D.E. Pearson, H.W. Pope, W.W. Hargrove, W.E. Stamper, J. Org. Chem. 23, 1412 (1958)

63) J. March, Advanced Organic Chemistry, 2. Ausgabe McGraw-Hill Kogakusha, LTD, Tokyo 1977, Seite 538

64) E.J. Corey, J. Am. Chem. Soc. 75, 2301 (1953)

65) J.J. Norman, R.M. Heggie, J.B. Larose, Can. J. Chem. 40, 1547 (1962)

66) R.F. Eizember, A.S. Ammons, Organic Preparations and Procedures Int. 6 (5), 251 (1974)

67) E.C. Ashby, R. Reed, J. Org. Chem. 31, 971 (1966)

68) W. Vesper, Dissertation, Bonn 1977

69) a) J.R. Millar, D.G. Smith, W.E. Marr, T.R.E. Kressman, J. Chem. Soc. 1963, 218
b) J.R. Millar, D.G. Smith, T.R.E. Kressman, J. Chem. Soc. 1965, 304

70) R. Haul, G. Dümbgen, Chem.-Ing.-Tech. 35, 586 (1963)

71) K. Häupke, H. Hoffmann, Z. Chem. 8, 463 (1968)

72) G. Wulff, J. Schulze, K. Zabrocki, W. Vesper, Makromol. Chem. 181, 531 (1980)

73) W. Funke, Chimia 22, 111 (1969)

74) J. Vietmeier, Diplomarbeit, Düsseldorf 1981

75) J.J. Kirkland, J. Chromatogr. Sci. 10, 593 (1972)

76) A. Sarhan, Privatmitteilung

77) H. Engelhardt, Hochdruck-Flüssigkeits-Chromatographie, Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1975, Seite 18

78) B. Vollmert, Grundriss der Makromolekularen Chemie, E. Vollmert - Verlag Karlsruhe 1979

79) K. Krohn, K. Eberlein, G. Gerken, J. Chromatogr. 153, 550 (1978)

80) H. Schott, Angew. Chem. 84, 819 (1972)

81) H. Seliger, E. Rössner, G. Aumann, V. Genrich, M. Holupirek, T. Knäble, M. Philipp, Makromol. Chem. 176, 2915 (1975)

82) C.A. Elliger, B.G. Chan, W.L. Stanley, J. Chromatogr. 104, 57 (1975)

83) J.M.F. Fréchet, E. Seymour, Israel J. Chem. 17, 253 (1978)

84) R. Redlich, Diplomarbeit, Bonn 1980

85) J.M.J. Fréchet, L.J. Nuyens, E. Seymour, J. Am. Chem Soc. 101, 432 (1979)

86) J.X. Khym, L.P. Zill, J. Am. Chem. Soc. 74, 2090 (1952)

87) L. Weith, J.L. Wiebers, P.T. Gilham, Biochemistry 9, 4396(1970)

88) S.A. Barker, B.W. Hatt, P.J. Somers, R.R. Woodbury, Carbohyd. Res. 26, 55 (1973)

89) J.P. Lorand, J.O. Edwards, J. Org. Chem. 24, 769 (1959)

90) G.E.K. Branch, D.L. Yabroff, B. Bettman, J. Am. Chem. Soc. 56, 937 (1934)

91) K. Torsell, J.H. McClendon, G.F. Somers, Acta Chem. Scand. 12, 1373 (1958)

92) K. Torsell, Progr. Boron Chem. 1, 369 (1964)

93) S.A. Barker, A.K. Chopra, B.W. Hatt, P.J. Somers, Carbohyd. Res. 26, 33 (1973)

94) J. Solms, H. Deuel, Chimia 11, 311 (1957)

95) E.I. Pichuzhkina, I.I. Kolodkina, A.M. Yurkevich, Zh. Obshch. Khim. 43, 2275 (1973), J. Gen. Chem. USSR 43, 2266 (1973) (engl.)

96) E.A. Ivanova, I.I. Kolodkina, A.M. Yurkevich, Zh. Obshch. Khim. 44, 430 (1974), J. Gen. Chem. USSR 44, 409 (1974) (engl.)

97) E.A. Ivanova, S.I. Panchenko, I.I. Kolodkina, A.M. Yurkevich, Zh. Obshch. Khim. 45, 208 (1975)
J. Gen. Chem. USSR 45, 192 (1975) (engl.)

98) A.M. Yurkevich, I.I. Kolodkina, E.A. Ivanova, E.I. Pichuzhkina, Carbohyd. Res. 43, 215 (1975)

99) D.L. Yabroff, G.E.K. Branch, H.J. Almquist, J. Am. Chem. Soc. 55, 2935 (1933)

100) H.S. Simms, J. Am. Chem. Soc. 48, 1239 (1926)

101) M. Glad, S. Ohlson, L. Hansson, M.O. Mansson, K. Mosbach, J. Chromatogr. 200, 254 (1980)

102) A. Finch, P.J. Gardner, J. Inorg. Nucl. Chem. 25, 927 (1963)

103) U.W. Gerwarth, W. Weber, Chem.-Ztg. 100, 498 (1976)

104) U.W. Gerwarth, Z. Naturforsch. 326, 1408 (1977)

105) U.W. Gerwarth, Makromol. Chem. 179, 1497 (1978)

106) J.C. Lockhart, J. Chem. Soc. 1968, 869

107) A. Finch, J.C. Lockhart, J. Chem. Soc. 1962, 3723

108) J. Kenner, J. Wilson, J. Chem. Soc. 1927, 1111

109) St. Opolski, L. Czaporowski, J. Zacharski, Chem. Ber. 49, 2289 (1916)

110) M. Sahyun, J.A. Faust, U.S. 3 089 826, Chem. Abstr. 59, 12 705 (1963)

111) V.S. Bogdanov, V.G. Kiselev, A.D. Naumor, L.S. Vasilev, V.P. Dmitrikov, V.A. Dorokhov, B.M. Mikhailov, Zh. Obshch. Khim. 42, 1547 (1972), J. Gen. Chem. USSR 42, 1539 (1972)

112) L.S. Vasil'ev, V.P. Dmitrikov, V.S. Bogdanov, B.M. Mikhailov, Zh. Obshch. Khim. 42, 1318 (1972), J. Gen. Chem. USSR 42, 1313 (1972)

113) S. Friedman, B. Pace, R. Pizer, J. Am. Chem. Soc. 96, 5381 (1974)

114) S. Friedman, R. Pizer, J. Am. Chem. Soc. 97, 6059 (1975)

115) A.J. Kirby, W.P. Jencks, J. Am. Chem. Soc. 87, 3209 (1965)

116) A. Loewenstein, T.M. Connor, Ber. Bunsenges. Phys. Chem. 67, 280 (1963)

117) J.A. Pople, W.G. Schneider, H.J. Bernstein,"High Resolution Nuclear Magnetic Resonance" McGraw-Hill Book Co.,New York, N.Y., 19

118) G. Binsch, H. Kessler, Angew. Chem. 92, 445 (1980)

119) S.F. Lincoln, Progr. Reaction Kinetics 9, 1 (1977)

120) E. Caldin, V. Gold, Proton-Transfer Reactions
Chapman and Hall, London 1975

121) Th.H. Fife, J.E.C. Hutchins, J. Am. Chem. Soc. 103, 4194
(1981)

122) A.L. Van Geet, Anal. Chem. 42, 679 (1970)

123) R.A. Bowie, O.C. Musgrave, J. Chem. Soc. 1963, 3945

124) W. Koenig, W. Scharrnbeck, J. Prakt. Chem. 128, (1930)

125) H.R. Snyder, A.J. Reedy, W.J. Lennarz, J. Am. Chem. Soc.
80, 835 (1958)

126) R.E. Lutz et al.,J. Org. Chem. 12, 676 (1947)

127) Y. Sato, Y. Kobayashi, M. Sugiura, H. Shirai,
J. Org. Chem. 43, 199 (1978)

128) W. Heitz, K.L. Platt, Makromol. Chem. 127, 133 (1969)

129) L.R. Snyder, J.J. Kirkland, Introduction to modern Liquid
Chromatography, J. Wiley & Sons New York 1974

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. A. Mannschreck, Regensburg, für seine freundliche Unterstützung bei der Untersuchung von Rotationsbehinderungen.
Durch zahlreiche Diskussionen, Anregungen und auch eigene Messungen trug er sehr viel zum Erfolg dieser Untersuchungen bei.

FOTODRUCK J. MAINZ – Telefon: (02 41) 2 73 05
Neupforte 13, Nähe Markt, 5100 Aachen